



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 02 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

18, 19, 20 y 21 DE FEBRERO DE 2019

1. 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. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González

Acta No. 02 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

Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Angélica Ginneth Fula Arguello
Johanna Andrea García Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Mayra Alejandra Gómez Leal
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.1 SPRAVATO

Expediente : 20154649
Radicado : 20181240982
Fecha : 23/11/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada atomizador contiene 32.2mg de esketamina pura

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones:

Spravatolm está indicado para la depresión resistente al tratamiento (Trastorno depresivo mayor en adultos que no han respondido adecuadamente a al menos dos antidepresivos diferentes para tratar el episodio depresivo actual).

Contraindicaciones: Spravatolm está contraindicado en pacientes para quienes un incremento de la presión arterial o la presión intracraneal representa un riesgo grave:

- Pacientes con enfermedad vascular debido a un aneurisma conocido (incluyendo la aorta intracraneal, torácica o abdominal o vasos arteriales periféricos).
- Pacientes con antecedente conocido de hemorragia intracerebral.

Spravatolm está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a esketamina, ketamina o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Efecto sobre la presión arterial

Spravatolm puede causar incrementos transitorios de la presión arterial sistólica y/o diastólica cuyo punto máximo se alcanza aproximadamente 40 minutos después de la administración del fármaco y duran aproximadamente de 1 - 2 horas. Los pacientes con condiciones cardiovasculares y cerebrovasculares deben ser evaluados cuidadosamente antes de prescribir Spravatolm y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo. Ejemplos de condiciones que deben considerarse cuidadosamente incluyen:

- Hipertensión inestable o mal controlada.
- Antecedente (dentro de 6 semanas) de un evento cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio (IM). Los pacientes con antecedente de un infarto de miocardio deben estar clínicamente estables y sin síntomas cardíacos antes de la administración de la dosis.
- Antecedente (dentro de los 6 meses) de accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio.
- Enfermedad valvular hemodinámicamente significativa como insuficiencia mitral, estenosis aórtica o insuficiencia aórtica.
- Insuficiencia cardíaca Clase III-IV de cualquier etiología de la New York Heart Association (NYHA).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de Spravatotm puede elevar temporalmente la presión arterial durante aproximadamente 1-2 horas. La presión arterial debe evaluarse antes de la dosificación con Spravatotm. En pacientes cuya presión arterial previa a la administración de la dosis se considera elevada (como guía general: >140/90 mmHg para pacientes < 65 años de edad y >150/90 mmHg para pacientes ≥ 65 años de edad), es apropiado considerar terapias de estilo de vida y/o farmacológicas para reducir la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con Spravatotm. La decisión de retrasar o no la terapia con Spravatotm, debe tener en cuenta el equilibrio entre el beneficio y el riesgo en pacientes individuales.

La presión arterial debe monitorearse después de la administración de la dosis hasta que la presión arterial retorne a niveles aceptables. Si la presión arterial permanece demasiado alta, se debe buscar rápidamente la asistencia de profesionales con experiencia en el manejo de la presión arterial. Los pacientes que experimentan síntomas de una crisis hipertensiva deben ser referidos inmediatamente para recibir atención de emergencia.

Potencial de deterioro cognitivo y motor

Se ha reportado que Spravatotm causa somnolencia, sedación, síntomas disociativos, alteraciones de la percepción, mareos, vértigo y ansiedad durante los estudios clínicos. Estos efectos pueden afectar la atención, el juicio, el pensamiento, la velocidad de reacción y las habilidades motoras. La tolerancia a los efectos descritos anteriormente puede desarrollarse después de algunas sesiones de tratamiento. En cada sesión de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados por un profesional de salud para evaluar si el paciente es considerado clínicamente estable (ver sección Dosis y administración - Observación posterior a la administración).

Se ha reportado deterioro cognitivo a largo plazo y de la memoria con el uso a largo plazo de ketamina o abuso de drogas. Estos efectos no se incrementaron con el tiempo y fueron reversibles después de discontinuar la ketamina. En los estudios clínicos, el efecto del aerosol nasal de esketamina sobre el funcionamiento cognitivo se evaluó con el tiempo y el rendimiento se mantuvo estable.

Efecto sobre la conducción

Se realizaron dos estudios para evaluar los efectos de Spravatotm sobre la capacidad para conducir. Antes de la administración de Spravatotm, recomendar a los pacientes

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que no participen en actividades potencialmente peligrosas que requieren una alerta mental completa y coordinación motora, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño sosegado.

Efectos sobre la vejiga

Se han reportado casos de cistitis intersticial en sujetos que usan ketamina para uso recreativo o para el tratamiento del dolor crónico a dosis altas con el uso a largo plazo. En estudios clínicos con aerosol nasal de esketamina, los sujetos fueron evaluados por síntomas de cistitis, dolor de vejiga y cistitis intersticial. No se observaron casos de cistitis intersticial relacionada con esketamina en ninguno de los estudios, que incluyeron el tratamiento hasta por un año (ver sección Estudios clínicos).

Abuso y dependencia de drogas

Abuso

Las personas con un antecedente de abuso o dependencia de drogas pueden estar en mayor riesgo de abuso y mal uso de Spravato™. Se recomienda una consideración cuidadosa antes del tratamiento de personas con antecedente de trastorno por consumo de sustancias, incluyendo alcohol. Se recomienda monitorear los signos de abuso o dependencia.

El potencial de abuso, mal uso y recreación de Spravato™ se minimiza debido al diseño del producto y la administración que se realiza bajo la supervisión de un profesional de la salud. No se observó evidencia de abuso, mal uso y recreación en los estudios clínicos de Spravato™.

La ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, ha sido reportada como una droga de abuso. En un estudio del potencial abuso realizado en usuarios de multidrogas recreativas (n = 41), dosis únicas de aerosol nasal de esketamina (84 mg y 112 mg) y el fármaco de control positivo, ketamina intravenosa (0.5 mg/kg infundido durante 40 minutos) produjeron puntuaciones significativamente mayores que el placebo en valoraciones subjetivas del "gusto por las drogas" y en otras medidas de efectos subjetivos de la droga.

Dependencia

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observó evidencia de dependencia, tolerancia o abstinencia en los estudios clínicos de Spravatotm.

Se ha reportado dependencia y tolerancia con el uso prolongado de ketamina. Las personas que dependían de ketamina reportaron síntomas de abstinencia de ansias, ansiedad, temblores, sudoración y palpitaciones. Se recomienda monitorear los signos de dependencia.

Otras poblaciones en riesgo

Spravatotm debe usarse con precaución en pacientes con las siguientes condiciones. Estos pacientes deben ser evaluados cuidadosamente antes de prescribir Spravatotm y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo:

- Presencia o antecedente de psicosis.
- Hipertiroidismo que no ha sido suficientemente tratado.
- Insuficiencia pulmonar significativa.
- Los pacientes con bradi- o taquiarritmias conocidas no controladas que conllevan a la inestabilidad hemodinámica.
- Antecedente de lesión cerebral, encefalopatía hipertensiva, terapia intratecal con derivaciones ventriculares o cualquier otra condición asociada con el incremento de la presión intracraneal.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión está asociada con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa, por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados de cerca. Es una experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede incrementarse en las primeras etapas de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedente de eventos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideación suicida antes del inicio del tratamiento tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio y deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La supervisión cercana de los pacientes y, en particular, aquellos de alto riesgo debe acompañar el tratamiento, especialmente en el tratamiento temprano y después de los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico de inmediato si presentan estos síntomas.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se describen las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados con el uso de esketamina basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con esketamina no puede establecerse de manera fiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de estudios clínicos

Reacciones adversas de estudios clínicos en la depresión resistente al tratamiento (TRD, por sus siglas en inglés)

Spravatm fue evaluado por seguridad en 1709 pacientes diagnosticados con TRD [pacientes con MDD y pacientes que no respondieron por lo menos a dos tratamientos antidepresivos (ADs, por sus siglas en inglés) orales, de dosis y duración adecuada, en el mayor episodio depresivo actual] a partir de cinco estudios de fase 3 (3 estudios a corto plazo y 2 estudios a largo plazo) y un estudio con rango de dosis de fase 2. De todos los pacientes tratados con esketamina en los estudios completados de fase 3, 479 (29.9%) recibieron al menos 6 meses de exposición al tratamiento y 178 (11.1%) recibieron al menos 12 meses de exposición.

Eventos adversos reportados como razones para la discontinuación del tratamiento

En estudios a corto plazo en pacientes adultos (TRD3001/TRD3002 agrupados) y ancianos (TRD3005), la proporción de pacientes que recibieron SPRAVATOTM más AD oral y discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso fue 4.6% para adultos y 5.6% para pacientes ancianos, respectivamente, en comparación con el

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1.4% para adultos y 3.1% para pacientes ancianos que recibieron AD oral más placebo en aerosol nasal. En un estudio a largo plazo, las tasas de discontinuación debido a un evento adverso fueron similares para los pacientes que recibieron Spravatm más AD oral y AD oral más placebo en aerosol nasal, 2.6% y 2.1%, respectivamente. En todos los estudios de fase 3, los eventos adversos que conllevaron a la discontinuación de SPRAVATOTM en más de 2 pacientes (> 0.1%) fueron (en orden de frecuencia): ansiedad, depresión, incremento de la presión arterial, mareos, ideación suicida, disociación, náuseas, vómito, dolor de cabeza, debilidad muscular, vértigo, hipertensión, ataque de pánico y sedación.

Reacciones adversas frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes con TRD tratados con Spravatm más AD oral (incidencia $\geq 10\%$ y mayor que AD oral más placebo en aerosol, nasal) fueron disociación, mareos, náuseas, sedación, dolor de cabeza, vértigo, disgeusia, hipoestesia, incremento de la presión arterial, ansiedad y vómitos. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve o moderada, reportadas después de la dosis el día de la administración y resueltas el mismo día. La tabla 2 muestra la incidencia de las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con TRD tratados con Spravatm más AD oral a cualquier dosis y mayores que los pacientes tratados con AD oral más placebo en aerosol nasal.

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurren en pacientes con TRD tratados con Spravatm a cualquier dosis y mayores que los pacientes tratados con AD oral y placebo en aerosol nasal

Disociación/cambios en la percepción

Los efectos psicológicos más frecuentes de esketamina han sido los cambios disociativos/perceptuales (incluyendo distorsión del tiempo y el espacio y los espejismos), la desrealización y la despersonalización. Estas reacciones adversas se reportaron como transitorias y autolimitadas y ocurrieron en el día de la administración. La disociación se reportó como de intensidad severa con una incidencia de menos de 4% en todos los estudios. Los síntomas de la disociación generalmente se resolvieron en 1.5 horas después de la dosis y la severidad tendió a reducirse con el tiempo con los tratamientos repetidos.

Sedación/Somnolencia

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas de la sedación y la somnolencia fueron principalmente de severidad leve o moderada, ocurrieron el día de la administración y se resolvieron espontáneamente el mismo día. Los efectos sedantes generalmente se resolvieron en 1.5 horas después de la dosis. Las tasas de la somnolencia fueron relativamente estables a lo largo del tiempo durante el tratamiento a largo plazo. En los casos de sedación, no se observaron síntomas de dificultad respiratoria, y los parámetros hemodinámicos (incluyendo los signos vitales y la saturación de oxígeno) se mantuvieron dentro de los rangos normales.

Cognición deteriorada

En los estudios a corto plazo, el tratamiento con Spravato™ más AD oral no influyó en ningún aspecto en la cognición estudiada en pacientes adultos con TRD y no se asoció con ningún cambio sistemático en la cognición en los pacientes ancianos. Consistentemente, en los estudios a largo plazo, el rendimiento en cada una de las pruebas cognitivas relativas al estado basal mostró una leve mejoría o se mantuvo estable en cada fase de tratamiento. En el subgrupo de ancianos (≥ 65 años de edad) se observó una prolongación del tiempo de reacción a partir de la semana 20 y hasta el final del estudio, sin embargo, el rendimiento en otras pruebas cognitivas se mantuvo estable.

Cambios en la presión arterial

En los estudios clínicos de fase 3, si los pacientes tenían presión arterial supina $> 140/90$ mmHg ($> 150/90$ mmHg para pacientes ≥ 65 años de edad), la posología se postergó hasta que los niveles de la presión arterial se normalizaran. Las elevaciones máximas promedio (en todos los días de dosificación) en los valores de la presión arterial sistólica y diastólica en los estudios a corto plazo en pacientes < 65 años fueron 13 mmHg y 9 mmHg por encima de los valores previos a la dosis, respectivamente, en el grupo con Spravato™ más AD oral en comparación con los incrementos de 6 mmHg y 5 mmHg en el grupo con AD oral más placebo en aerosol nasal, respectivamente. Las elevaciones máximas promedio (en todos los días de dosificación) en los valores de la presión arterial sistólica y diastólica en los estudios a corto plazo en pacientes ≥ 65 años fueron 16 mmHg y 10 mmHg por encima de los valores previos a la dosis, respectivamente, en el grupo con Spravato™ más AD oral en comparación con los incrementos de 11 mmHg y 7 mmHg en el grupo con AD oral más placebo en aerosol nasal, respectivamente. Las elevaciones de la presión arterial pueden ser más altas o más largas en pacientes individuales. Los incrementos de la

Acta No. 02 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presión arterial (sistólica ≥ 180 mmHg o diastólica ≥ 110 mmHg) ocurrieron en 2% a 11% de los pacientes en los estudios de fase 3 dentro de 1.5 horas después de la administración de Spravatotm y fueron más frecuentes en los pacientes con antecedente de hipertensión en comparación con los pacientes sin antecedente de hipertensión. También pueden ocurrir disminuciones de la presión arterial después de la administración de esketamina.

Tolerabilidad nasal y sentido del olfato

En todos los estudios, la gran mayoría de los pacientes tratados con esketamina no tuvieron hallazgos en el examen nasal. Para los pacientes que tuvieron hallazgos nasales (incluyendo secreción nasal, costra nasal o eritema nasal), todos los eventos fueron de severidad leve, con la excepción de algunos hallazgos moderados. Los síntomas nasales posteriores a la dosis notificados con mayor frecuencia de intensidad moderada o severa (reportados por al menos 5% de los pacientes) en los estudios de fase 3 fueron rinorrea post-nasal, alteración del gusto y congestión nasal. Otros síntomas nasales de intensidad moderada o severa incluyeron: secreción nasal, tos, sequedad en el interior nariz y estornudos. Además, el sentido del olfato se evaluó en el tiempo; no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con Spravatotm más AD oral y aquellos tratados con AD oral más placebo en aerosol nasal durante la fase de mantenimiento doble ciego de TRD3003.

Peso corporal

Spravatotm no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre el peso corporal durante la administración a corto o largo plazo. En la fase de mantenimiento doble ciego de TRD3003, la proporción de pacientes con un incremento del peso corporal de $\geq 7\%$ fue comparable en los grupos con Spravatotm más AD oral frente a los grupos con AD oral más placebo en aerosol nasal (13.9% y 13.3%). En el estudio abierto a largo plazo TRD3004, un porcentaje similar de pacientes exhibió un incremento o disminución en el peso corporal de $\geq 7\%$ (7.4% y 9.1%, respectivamente). En TRD3004, el peso corporal promedio permaneció estable durante el tratamiento con Spravatotm más AD oral en la fase de inducción y la fase de mantenimiento (cambio promedio desde el estado basal \pm desviación estándar de -0.29 ± 2.15 kg en el día 28 y 0.44 ± 5.83 kg en la semana 48).

Valores de laboratorio

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Spravatolm no se ha asociado con ningún cambio clínicamente importante en los parámetros de laboratorio en la química del suero, la hematología o el análisis de orina

Interacciones:

Esketamina es metabolizada ampliamente en el hígado. La vía metabólica principal de esketamina en los microsomas hepáticos humanos es la N- desmetilación para formar noresketamina. Las principales enzimas del citocromo P450 (CYP) responsables de la N-desmetilación de la esketamina son CYP2B6 y CYP3A4 (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Efecto de otros fármacos sobre esketamina

Inhibidores de enzimas hepáticas

El pretratamiento de sujetos sanos con ticlopidina oral, un inhibidor de la actividad hepática de CYP2B6, (250 mg dos veces al día durante 9 días antes y el día de la administración de esketamina) no tuvo efecto sobre la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de esketamina administrada como aerosol nasal. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_∞) de esketamina se incrementó en aproximadamente 29%. La semivida terminal de esketamina no se afectó por el pretratamiento con ticlopidina.

El pretratamiento con claritromicina oral, un inhibidor de la actividad hepática de CYP3A4, (500 mg dos veces al día durante 3 días antes y el día de la administración de esketamina) incrementa la C_{máx} y el AUC_∞ promedio de la esketamina administrada por vía nasal en aproximadamente 11% y 4%, respectivamente. La semivida terminal de esketamina no se afectó por el pretratamiento con claritromicina.

Inductores de enzimas hepáticas

El pretratamiento con rifampicina oral, un potente inductor de la actividad de múltiples enzimas CYP hepáticas como CYP3A4 y CYP2B6, (600 mg al día durante 5 días antes de la administración de esketamina) disminuyó los valores promedio de C_{máx} y AUC_∞ de esketamina administrada como un aerosol nasal en aproximadamente 17% y 28%, respectivamente.

Otros productos administrados como aerosol nasal

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de Spravato™ con otros medicamentos administrados por vía nasal se ha evaluado en los siguientes estudios de interacción farmacocinética. El pretratamiento de sujetos con antecedente de rinitis alérgica y pre-expuesto al polen de pasto con oximetazolina administrada como un aerosol nasal (2 aerosoles de solución al 0.05% administrados 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos menores sobre la farmacocinética de esketamina.

El pretratamiento de sujetos sanos con administración nasal de furoato de mometasona (200 mcg por día durante 2 semanas con la última dosis de furoato de mometasona administrada 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos menores sobre la farmacocinética de esketamina.

Efecto de esketamina sobre otros fármacos

La administración nasal de 84 mg esketamina dos veces a la semana durante 2 semanas redujo el AUC_{∞} plasmático promedio de midazolam oral (dosis única de 6 mg), un sustrato de CYP3A4 hepático, en aproximadamente 16%.

La administración nasal de 84 mg esketamina dos veces a la semana durante 2 semanas no afectó de AUC_{∞} plasmático promedio de bupropión oral (dosis única de 150 mg), un sustrato de CYP2B6 hepático.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda Spravato™ durante el embarazo. No se han estudiado los riesgos de SPRAVATOTM durante el embarazo. Los datos humanos en mujeres embarazadas durante estudios clínicos con exposición a esketamina son muy limitados para ser concluyentes. Los estudios en animales con ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, muestran evidencia de neurotoxicidad del desarrollo (ver a continuación). No se puede excluir el potencial que la esketamina tenga efectos neurotóxicos en los fetos. Para evitar exponer al feto a esketamina, se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo utilizar anticonceptivos altamente efectivos durante y hasta 6 semanas después del último tratamiento con SPRAVATOTM. Si una mujer queda embarazada mientras está siendo tratada con SPRAVATOTM, se debe discontinuar el tratamiento con esketamina y se debe

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aconsejar al paciente sobre el riesgo potencial para el feto y las opciones clínicas/terapéuticas lo antes posible.

ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, administrada por vía intravenosa a altos niveles de dosis anestésica a ratas hembras en el segundo trimestre del embarazo causó anomalías de células neuronales en los cerebros de sus crías que mostraron cambios de comportamiento y memoria deteriorada hasta la edad adulta joven. Cuando los monos hembra fueron tratados por vía intravenosa con ketamina a altos niveles de dosis anestésica en el tercer trimestre del embarazo, se observó la muerte celular neuronal en los cerebros de sus fetos. La muerte celular neuronal inducida por ketamina también se observó con el tratamiento intraperitoneal o subcutáneo postnatal temprano en cachorros de ratas y ratones, un período de crecimiento rápido del cerebro. Este período de desarrollo cerebral se traduce en el tercer trimestre del embarazo humano. En los estudios de toxicidad del desarrollo embrionario en ratas y conejos, ketamina administrada por vía nasal no indujo hallazgos adversos en la cría excepto una reducción en el peso corporal fetal en conejos. No se puede excluir que esketamina induce neurotoxicidad en el desarrollo de los fetos (ver sección Información no clínica).

Lactancia

No se recomienda Spravato™ en mujeres que están amamantando. Los riesgos de Spravato™ durante la Lactancia no se han estudiado en humanos. No existen datos disponibles para evaluar los efectos de esketamina en la producción de leche materna, su presencia en la leche materna o los efectos en el lactante. Se espera que esketamina se excrete en la leche materna basado en los datos publicados que muestran la presencia de ketamina en la leche de vaca de vacas expuestas a ketamina administrada por vía intravenosa. Recomendar a las pacientes que no se sometan a la terapia con Spravato™ durante la lactancia o discontinuar la lactancia si se inicia el tratamiento con Spravato™, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre

Vía de administración:

Nasal

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Spravato™ debe administrarse junto con un antidepresivo oral (AD).

Una sesión de tratamiento consiste en la administración nasal de Spravato™ y la observación posterior a la administración bajo la supervisión de un profesional de la salud.

Spravato™ es solo para uso nasal. El dispositivo del aerosol nasal es un dispositivo de un solo uso que administra un total de 28 mg de esketamina en dos aplicaciones de aerosol (una aplicación por fosa nasal). Para evitar la pérdida de medicamento, el dispositivo no debe prepararse antes de su uso. Está destinado a ser administrado por el paciente bajo la supervisión de un profesional de la salud, utilizando 1 dispositivo (para una dosis de 28 mg), 2 dispositivos (para una dosis de 56 mg) o 3 dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un descanso de 5 minutos entre el uso de cada dispositivo.

Dado que algunos pacientes pueden experimentar náuseas y vómito después de la administración de Spravato™, se les debe recomendar a los pacientes que no coman durante al menos 2 horas antes de la administración y que no tomen líquidos al menos 30 minutos antes de la administración.

Se debe recomendar a los pacientes que requieren un corticoesteroide nasal o un descongestivo nasal en un día de la administración, no administrar estos medicamentos dentro de 1 hora antes de la administración de Spravato™.

Para las instrucciones para preparar al paciente y para utilizar el dispositivo del aerosol nasal.

Dosis - Adultos

Las recomendaciones de dosificación para SPRAVATO™ se muestran en la tabla 1. Los ajustes de dosis deben realizarse en función de la eficacia y la tolerabilidad de la dosis previa.



Tabla 1: Dosificación recomendada para SPRAVATO™

| Fase de inducción | | Fase de mantenimiento |
|--|---------------|--|
| Semanas 1-4 (dos sesiones de tratamiento/ semana): | | Semanas 5-8: |
| Dosis inicial en el día 1*: | 56 mg | 56 mg u 84 mg una vez a la semana |
| Dosis posteriores: | 56 mg u 84 mg | A partir de la semana 9: 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez a la semana ** |
| La evidencia del beneficio terapéutico debe evaluarse al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento. | | Periódicamente, vuelva a examinar la necesidad de continuar con el tratamiento. |

* Para pacientes = 65 años la dosis inicial en el día 1 es 28 mg

** La frecuencia de dosificación debe individualizarse a la frecuencia más baja para mantener la remisión.

Después de la mejoría de los síntomas depresivos, se recomienda un tratamiento de al menos 6 meses

Grupo etareo: Adultos mayores de 18 años

Condición de venta:

Control especial / 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. 20181240982
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181240982

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 clínicos controlados a más largo plazo, que permitan despejar las dudas con respecto a la seguridad, en especial lo relacionado con los trastornos disociativos tales como cambios de percepción, distorsión en tiempo, espacio, espejismo, depersonalización, ansiedad, deterioro cognitivo y su alto riesgo de potencial de abuso.

Acta No. 02 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

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo esketamina es isómero de la mezcla racémica de la ketamina.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se detallaran en el acto administrativo.

3.1.1.2 BALVERSA TABLETAS RECUBIERTAS 3 mg, 4 mg y 5 mg

Expediente : 20155131
Radicado : 20181247857
Fecha : 03/12/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 3mg de Erdafitinib
Cada tableta contiene 4mg de Erdafitinib
Cada tableta contiene 5mg de Erdafitinib

Forma farmacéutica:
Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Balversa™ está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores tienen ciertas alteraciones genéticas del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR, por sus siglas en inglés), que tienen progresión de la enfermedad durante o después de por lo menos una línea de quimioterapia previa incluso dentro de los 12 meses de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante

Contraindicaciones:
Ninguna

Precauciones y advertencias:
Trastornos oculares

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Igual que con otros inhibidores de la tirosina quinasa, puede presentarse trastornos oculares con la administración de Balversa™. Los eventos de CSR reportados con mayor frecuencia fueron coriorretinopatía (8%), desprendimiento de retina (5%) y desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (5%). CSR se observó en 23 pacientes (23%) tratados con Balversa™ en el estudio BLC2001 con dosis de 8 mg al día. Se identificó un resultado anormal en la prueba de la rejilla de Amsler en la mayoría (70%) de los pacientes que desarrollaron CSR, principalmente de grado 1 y 2. En el estudio BLC2001, la CSR se resolvió en 12 pacientes y 11 pacientes tuvieron eventos en curso, muchos de los cuales habían disminuido de gravedad y la mayoría eran de grado 1. La CSR conllevó a interrupciones y reducciones de la dosis en 8.1% y 13.1% de los pacientes, respectivamente, y tres pacientes (3%) discontinuaron Balversa™. Ocurrieron trastornos oculares distintos de la CSR en el 55% de los pacientes, incluyendo ojo seco (19%) y visión borrosa (17%).

Debe hacerse el tamizaje para trastornos oculares en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Balversa™ utilizando una prueba de la rejilla de Amsler, fondoscopía, agudeza visual y si está disponible una OCT. Para la prevención y el tratamiento del ojo seco, utilizar sustitutos de lágrimas artificiales, geles o ungüentos hidratantes o lubricantes oculares con frecuencia, por lo menos cada 2 horas durante las horas de vigilia. Referir los casos graves de ojo seco relacionado con el fármaco a un oftalmólogo para su evaluación. Examinar mensualmente a los pacientes a partir de este momento, y si se observa alguna anomalía, o si en cualquier momento un paciente reporta eventos relacionados con el ojo o alteraciones visuales, seguir las guías de manejo de la tabla 3.

Toxicidad embriofetal

Basado en los hallazgos de los estudios de reproducción en animales, erdafitinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio de toxicidad embrio-fetal en ratas, erdafitinib fue embriotóxico y teratogénico a exposiciones menores que las exposiciones en humanos en todas las dosis estudiadas. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las pacientes con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces antes y durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis

Reacciones adversas:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A lo largo de esta sección se presentan las reacciones adversas (RA). Las reacciones adversas son eventos adversos (EAs) que fueron considerados razonablemente asociados con el uso de erdafitinib basado en la valoración integral de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer de forma confiable una relación causal con erdafitinib en casos individuales. Además, ya que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a Balversa™ en el estudio BLC2001, un estudio de fase 2 que incluyó 99 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico y cuyos tumores tenían ciertas alteraciones genéticas del FGFR detectadas por un estudio clínico realizado en un laboratorio central, y que tenían progresión de la enfermedad durante o después de por lo menos una línea de quimioterapia previa incluso dentro de los 12 meses de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Los pacientes fueron tratados con 8 mg de Balversa™ por vía oral una vez al día; con titulación ascendente guiada farmacodinámicamente hasta 9 mg en pacientes con concentraciones de fosfato < 5.5 mg/dL. La mediana de la duración del tratamiento fue 5.3 meses (rango: 0 a 17 meses).

Las RA más frecuentes $\geq 15\%$ fueron hiperfosfatemia (77%), estomatitis (58%), boca seca (45%), disminución del apetito (38%), piel seca (32%), alopecia (29%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (23%), ojo seco (19%), onicólisis (18%), paroniquia (17%) y distrofia de las uñas (16%). Las RA más frecuentes de G3 > 1% fueron estomatitis (10%), distrofia de las uñas (6%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (5%), paroniquia (3%), trastorno de las uñas (3%), queratitis (3%), onicólisis (2%) e hiperfosfatemia (2%). Las reacciones adversas que conllevaron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 52% de los pacientes, incluyendo veinte (20%) para trastornos oculares. Solo nueve pacientes (9%) experimentaron RAs que conllevaron a la discontinuación del tratamiento, incluyendo tres (3%) con trastornos oculares.

En la tabla 5 se presentan las RAs reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con 8 mg de Balversa™ una vez al día en el estudio BLC2001.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5: Reacciones adversas reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Balversa™

Las siguientes RAs se reportaron con la administración de Balversa™ en el estudio BLC2001 y otros estudios:

Retinopatía serosa central (CSR)

La CSR ha sido reportada con el uso de Balversa™ así como con otros inhibidores del FGFR. Las reacciones adversas de CSR se reportaron en el 23% de los pacientes; la CSR incluyó corioretinopatía, desprendimiento de retina, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano macular, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, edema de retina, retinopatía y desprendimiento de vítreo (ver Advertencias y precauciones).

Trastornos de las uñas

Se informaron trastornos de las uñas en el 57% de los pacientes e incluyeron onicólisis, paroniquia, distrofia de las uñas, decoloración de las uñas, onicalgia, uñas estriadas, onicoclasia, sangrado del lecho ungueal y molestias de las uñas. La incidencia de trastornos de las uñas se incrementa con el incremento de la exposición. La mediana del tiempo hasta la aparición de un trastorno de las uñas de cualquier grado fue 68 días.

Trastornos de la piel

Se reportaron trastornos de la piel en el 51% de los pacientes e incluyó piel seca y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, prurito, fisuras en la piel, eczema, hiperqueratosis, exfoliación de la piel, lesiones cutáneas, xerodermia, atrofia de la piel, eczema numular y toxicidad de la piel. La mediana del tiempo hasta la aparición del trastorno de la piel de cualquier grado fue 40 días.

Hiperfosfatemia

Los incrementos en las concentraciones de fosfato son una anomalía de laboratorio esperada y transitoria (ver sección Efectos farmacodinámicos). La hiperfosfatemia fue reportada como un evento adverso en el 77% de los pacientes tratados con Balversa™. Ningún evento de hiperfosfatemia fue reportado como serio.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mediana del tiempo hasta la aparición de un evento de hiperfosfatemia de cualquier grado fue 20 días. Las elevaciones de fosfato promedio alcanzaron su pico máximo aproximadamente 6 semanas después del inicio de Balversa™ y luego disminuyó hasta por debajo de 4.5 mg/dL aproximadamente en el mes 5.

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Balversa™

Inhibidores potentes de CYP2C9 o CYP3A4

La coadministración con un inhibidor potente de CYP2C9 o CYP3A4 incrementó la exposición a erdafitinib y puede conllevar a un incremento de la toxicidad relacionada con el fármaco (ver sección Farmacocinética). Considerar agentes alternativos con potencial mínimo o inexistente de inhibición enzimática. Si Balversa™ es coadministrado con un inhibidor potente de CYP2C9 o CYP3A4, reducir la dosis de Balversa™ en función de la tolerabilidad. Si el inhibidor potente es discontinuado, la dosis de Balversa™ puede ajustarse según la tolerancia.

Inductores potentes de CYP2C9 o CYP3A4

La coadministración con inductores potentes de CYP2C9 o CYP3A4 puede conllevar a una disminución en la exposición a erdafitinib. Considerar agentes alternativos con potencial mínimo o inexistente de inducción enzimática. Si Balversa™ es coadministrado con un inductor de CYP2C9 o CYP3A4, la dosis puede aumentarse con cuidado de 1 a 2 mg y ajustarla gradualmente cada dos o tres semanas basado en el monitoreo clínico de las reacciones adversas. Si el inductor potente es discontinuado, la dosis de Balversa™ puede ajustarse según tolerancia.

Efecto de Balversa™ sobre otros fármacos

Sustratos de la glucoproteína P (gp-P)

La administración concomitante de Balversa™ con sustratos de la gp-P puede incrementar su exposición sistémica si se administra concomitantemente. Los sustratos orales de la gp-P con estrecho índice terapéutico, como la digoxina, debe tomarse al menos 6 horas antes o después de erdafitinib para minimizar las interacciones potenciales.

Vía de administración:

Oral

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:
Posología - Adultos (≥ 18 años)

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de Balversa™ es 8 mg por vía oral una vez al día; con titulación ascendente guiada farmacodinámicamente, basada en las concentraciones séricas de fosfato, hasta 9 mg al día si se cumplen los criterios.

Administración

Antes de tomar Balversa™, los pacientes tienen que tener confirmación de ciertas alteraciones del gen del FGFR demostradas por una prueba validada.

Las tabletas deben ingerirse enteras, con o sin alimentos. Si se produce vómito en cualquier momento después de tomar Balversa™, la siguiente dosis se debe tomar al día siguiente.

El tratamiento debe continuar hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Balversa™, puede tomarse tan pronto como sea posible. Reanudar el régimen posológico regular diario de Balversa™ al día siguiente. No deben tomarse tabletas adicionales para compensar la dosis omitida.

Modificaciones de la dosis

Titulación ascendente guiada farmacodinámicamente basada en las concentraciones séricas de fosfato

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las concentraciones séricas de fosfato (PO_4) deben evaluarse entre 14 y 21 días después de iniciar el tratamiento. La dosis se debe titular en forma ascendente hasta 9 mg al día tan pronto como sea posible si las concentraciones séricas de fosfato (PO_4) son < 5.5 mg/dL, y no haya toxicidad relacionada con el fármaco.

Reducción de la dosis

En las tablas 1 a 4 se describen las posibles reducciones de dosis y el manejo de las reacciones adversas.

Tabla 1: Regimen de reducción de dosis de Balversatm

| Dosis | 1ª reducción de dosis | 2ª reducción de dosis | 3ª reducción de dosis | 4ª reducción de dosis | 5ª reducción de dosis |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 9 mg → | 8 mg | 6 mg | 5 mg | 4 mg | Detener |
| 8 mg → | 6 mg | 5 mg | 4 mg | Detener | |

La hiperfosfatemia es una anomalía de laboratorio esperada y transitoria de los inhibidores del FGFR (ver sección Farmacodinamia). Las concentraciones de fosfato deben monitorearse mensualmente. Para concentraciones elevadas de fosfato en pacientes tratados con BalversaTM seguir las guías de modificación de dosis de la tabla 2. Para concentraciones persistentemente elevadas de fosfato puede considerarse la adición de un aglutinante de fosfato que no contenga calcio (por ejemplo, carbonato de sevelamer).

Tabla 2: Modificaciones recomendadas de la dosis basadas en las concentraciones séricas de fosfato con el uso de BALVERSATM después de la titulación ascendente

| Concentración sérica de fosfato | Manejo de la dosis de BALVERSA TM ^a |
|------------------------------------|---|
| < 6.9 mg/dL (< 2.2 mmol/L) | Continuar BALVERSA TM con la dosis actual. |
| 7.0-9.0 mg/dL (2.3-2.9 mmol/L) | Suspender BALVERSA TM durante una semana, revalorar las concentraciones de fosfato semanalmente hasta que la concentración retorne a < 5.5 mg/dL y luego reiniciar BALVERSA TM en el mismo nivel de dosis. Se puede implementar una reducción de la dosis para hiperfosfatemia persistente ^b . |
| > 9.0 mg/dL (> 2.9 mmol/L) | Suspender BALVERSA TM hasta por 28 días, con revaloraciones semanales hasta que la concentración retorne a < 5.5 mg/dL (o valor inicial). Luego, reiniciar BALVERSA TM en 1 nivel inferior de la dosis. |

^a Para concentraciones de fosfato > 5.5 mg/dL, restringir la ingesta de fosfato a 600-800 mg/día.

^b Se considera hiperfosfatemia persistente cuando existe más de 1 valor secuencial (por lo menos con 1 semana de diferencia) de fosfato > 7 mg/dL.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Manejo de trastorno ocular

Antes de iniciar Balversa™, realizar un examen oftalmológico inicial que incluya una prueba de la rejilla de Amsler, fundoscopia, agudeza visual y, si está disponible, una tomografía de coherencia óptica (TCO).

Para prevenir y tratar los ojos secos, usar sustitutos de lágrimas artificiales, hidratantes o geles o ungüentos lubricantes oculares con frecuencia, por lo menos cada 2 horas durante las horas de vigilia. El ojo seco grave relacionado con el tratamiento debe ser evaluado por un oftalmólogo.

Posteriormente examinar a los pacientes mensualmente, incluyendo la prueba de la rejilla de Amsler, y si se observa alguna anomalía, seguir las guías de manejo de la tabla 3.

Tabla 3: Guía para el manejo de los trastornos oculares con el uso de Balversa™

| <i>Clasificación de la gravedad</i> | <i>Manejo de la dosis de BALVERSA™</i> |
|--|---|
| Grado 1: Asintomático o síntomas leves; solamente observaciones clínicas o diagnósticas, o prueba con rejilla de Amsler anormal. | Referir a examen oftalmológico (EO). Si no es posible realizar un EO dentro de los 7 días, suspender BALVERSA™ hasta que se pueda realizar el EO. Si no hay evidencia de patología de córnea o retina relacionada con el fármaco en el EO, continuar BALVERSA™ en el mismo nivel de dosis. Si el diagnóstico del EO es queratitis o anomalía de la retina [es decir, retinopatía serosa central (CSR, por sus siglas en inglés) / desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (RPED, por sus siglas en inglés), suspender BALVERSA™ hasta la resolución. Si se resuelve en 4 semanas en el EO, reanudar en la siguiente dosis más baja. Monitorear la recurrencia durante un mes. Considerar el incremento de la dosis si no hay recurrencia. |
| Grado 2: Moderado; limitante de las actividades instrumentales de la vida diaria adecuadas para la edad. | Suspender inmediatamente BALVERSA™ y referir a EO. Si no hay patología de córnea o retina relacionada con el fármaco en el EO, suspender BALVERSA™ hasta la resolución. Reanudar BALVERSA™ en el siguiente nivel inferior de la dosis. Si el diagnóstico del EO es queratitis o anomalía de la retina (por ejemplo, CSR/RPED), suspender BALVERSA™ hasta la resolución. Si se resuelve (resolución completa y asintomáticos) dentro de 4 semanas en el EO, reanudar BALVERSA™ en el siguiente nivel inferior de la dosis. Monitorear la recurrencia cada 1 a 2 semanas durante un mes. |
| Grado 3: Grave o médicamente significativo, pero no ponen en peligro la vista de forma inmediata; limita las actividades de la vida diaria de autocuidado. | Suspender inmediatamente BALVERSA™ y referir a EO. Si se resuelve (resolución completa y asintomáticos) dentro de 4 semanas, reanudar BALVERSA™ en 2 niveles inferiores de la dosis. Monitorear la recurrencia cada 1 a 2 semanas durante un mes. Considerar la discontinuación permanente de BALVERSA™ en caso de recurrencia. |
| Grado 4: Consecuencias que ponen en peligro la vista; ceguera (20/200 o peor). | Suspender permanentemente BALVERSA™. Monitorear hasta la resolución completa o la estabilización. |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificación de la dosis para otras reacciones adversas

Se han observado cambios de la piel, mucosas y uñas con balversa™. Siga las siguientes guías de modificación de dosis de la tabla 4.

Tabla 4: Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas con el uso de Balversa™

| Gravedad de la reacción adversa ^a | BALVERSA™ |
|--|--|
| Trastornos de las uñas | |
| Manejo de la dosis de BALVERSA™ | |
| Grado 1 | Continuar con la dosis actual. |
| Grado 2 | Continuar con la dosis actual. |
| Grado 3 | Continuar con la dosis actual. Considerar suspender si no mejora en 1 a 2 semanas. Cuando se resuelva a = grado 1 o valor inicial, reiniciar BALVERSA™ en el mismo nivel de dosis o 1 nivel de dosis inferior. |
| Grado 4 | Suspender BALVERSA™ hasta que se resuelva a = grado 1 o valor inicial y, luego, reiniciar BALVERSA™ en el mismo nivel de dosis o 1 nivel de dosis inferior. |
| Trastornos de la piel | |
| Grado 1 | Continuar con la dosis actual. |
| Grado 2 | Continuar con la dosis actual. Considerar suspender si no mejora en 1 semana. Cuando se resuelva a = grado 1 o valor inicial, reiniciar en el mismo nivel de dosis o 1 nivel de dosis inferior. |
| Grado 3 o 4 | Suspender hasta por 28 días, con reevaluaciones semanales de la condición clínica. Cuando se resuelva a = grado 1 o valor inicial, reiniciar en el mismo nivel de dosis o 1 nivel de dosis inferior. |
| Mucositis | |
| Grado 1 | Continuar con la dosis actual. |
| Grado 2 | Continuar con la dosis actual. Considerar suspender si no mejora en 1 semana. Cuando se resuelva a = grado 1 o valor inicial, reiniciar en el mismo nivel de dosis o 1 nivel de dosis inferior. |
| Grado 3 o 4 | Suspender hasta por 28 días, con reevaluaciones semanales de la condición clínica. Cuando se resuelva a = grado 1 o valor inicial, reiniciar en 1 nivel de dosis inferior. |

^a El ajuste de la dosis se graduó utilizando el Criterio de terminología común para eventos adversos del National Cancer Institute, (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés)

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. 20181247857
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181247857

Acta No. 02 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 considera que el interesado debe allegar estudio clínico fase III con grupo control que permita evaluar la real eficacia y seguridad del medicamento, puesto que lo presentado corresponde a estudios fase I y fase II (en curso), sin grupo control lo cual no permite hacer un balance riesgo beneficio.

Adicionalmente, dadas las señales de eventos adversos en los estudios preclínicos y clínicos en los que se observa un alto abandono de terapia, la Sala considera que el interesado debe allegar análisis del efecto sobre la calidad de vida comparado con las terapias estándar.

La Sala considera prudente los resultados del estudio fase III en curso.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se detallaran en el acto administrativo.

3.1.1.3 PIFELTRO® 100mg TABLETAS

Expediente : 20155433
Radicado : 20181252420
Fecha : 10/12/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina

Forma farmacéutica:
Tableta

Indicaciones:
Pifeltro® está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Pifeltro® no debe coadministrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de PIFELTRO®. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Precauciones y advertencias:

Interacciones Farmacológicas

Se debe tener precaución al recetar Pifeltro® con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia de combinación antirretroviral. Durante la fase inicial de tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP, por las siglas en inglés para *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) o tuberculosis), que pudieran requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

- Reacciones Adversas al Medicamento Surgidas Durante el Tratamiento

La evaluación de seguridad de Pifeltro® en pacientes infectados con VIH-1 que no habían recibido tratamiento con antirretrovirales (vírgenes a tratamiento), se basa en el análisis de información durante 48 semanas, de dos estudios de Fase 3, aleatorizados, internacionales, multi-céntricos, doble ciego, controlados con activo (DRIVE-FORWARD (Protocolo 18) y DRIVE-AHEAD (Protocolo 21)), y son apoyados con la información de un estudio de Fase 2b, aleatorizado, internacional, multi-céntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 7 (P007)).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron 100 mg de PIFELTRO® (n=383) o 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC). En la Semana 48, el 1.6% en el grupo de PIFELTRO® y el 3.1% en el grupo DRV+r presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron PIFELTRO® (doravirina/lamivudina/ tenofovir DF (DOR/3TC/TDF) (n=364) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). En la Semana 48, 3.0% en el grupo de PIFELTRO® DOR/3TC/TDF y 6.6% en el grupo EFV/FTC/TDF presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Surgidas durante el Tratamiento de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en $\geq 2\%$ de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

| | DRIVE-FORWARD | | DRIVE-AHEAD | |
|--|--|-------------------------------------|---|-------------------------------|
| | MARCA REGISTRADA +2 NRTIs Una vez al día | DRV+r +2 NRTIs Una vez al día | MARCA REGISTRADA DOR/3TC/TDF Una vez al día | EFV/FTC/TDF Una vez al día |
| | N = 383 | N = 383 | N = 364 | N = 364 |
| Sistema Nervioso Mareos | < 1% | < 1% | 1% | 6% |
| Trastornos Psiquiátricos Sueño anormal | 0% | 0% | < 1% | 2% |
| Trastornos de la Piel Erupción cutánea | < 1% | < 1% | < 1% | 5% |

NRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.
Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.

Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anomalías de Laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un Grado de empeoramiento desde el



nivel basal) que fueron tratados con PIFELTRO® o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anomalías de Laboratorio Seleccionadas Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

| | | DRIVE-FORWARD | | DRIVE-AHEAD | |
|---|---|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| Término Preferido del Parámetro de laboratorio (Unidad) | Límite | PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día | DRV+r +2 NRTIs Una vez al día | PIFELTRO® DOR/3TC/TDF Una vez al día | EFV/FTC/TDF Una vez al día |
| | | N = 383 | N = 383 | N = 364 | N = 364 |
| Química Sanguínea | | | | | |
| Bilirrubina total | | | | | |
| Grado 2 | 1.6 - <2.6 x ULN | 2% | < 1% | 2% | 0% |
| Grado 3-4 | ≥2.6 x ULN | 0% | 0% | <1% | <1% |
| Creatinina (mg/dL) | | | | | |
| Grado 2 | >1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal | 3% | 4% | 2% | 1% |
| Grado 3-4 | >1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba del valor basal | 2% | 3% | 2% | 1% |
| Aspartato aminotransferasa (IU/L) | | | | | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | | | |
|---|-------------------|-----|-----|-----|-----|
| Grado 2 | 2.5 - <5.0 x ULN | 4% | 3% | 2% | 2% |
| Grado 3-4 | ≥5.0 x ULN | <1% | 2% | <1% | 2% |
| Alanina aminotransferasa (IU/L) | | | | | |
| Grado 2 | 2.5 - <5.0 x ULN | 3% | 2% | 3% | 4% |
| Grado 3-4 | ≥5.0 x ULN | 1% | 2% | <1% | 2% |
| Fosfatasa alcalina (UI/L) | | | | | |
| Grado 2 | 2.5 - <5.0 x ULN | <1% | <1% | 0% | <1% |
| Grado 3-4 | ≥5.0 x ULN | 0% | 0% | 0% | <1% |
| Lipasa | | | | | |
| Grado 2 | 1.5 - <3.0 x ULN | 4% | 5% | 5% | 4% |
| Grado 3-4 | ≥3.0 x ULN | 3% | 2% | 1% | 2% |
| Creatina cinasa (IU) | | | | | |
| Grado 2 | 6.0 - <10.0 x ULN | 2% | 3% | 2% | 2% |
| Grado 3-4 | ≥10.0 x ULN | 3% | 4% | 2% | 3% |
| ULN = límite superior del rango normal. Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC. | | | | | |

Cambio en los Lípidos desde el Nivel Basal

- Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 48 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL.
- Para el colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el nivel basal a la Semana 48 (PIFELTRO® - DRV+r y PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF - EFV/FTC/TDF) favorecieron a los grupos de tratamiento de doravirina. Se preespecificaron las comparaciones entre LDL y no HDL

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina para ambos parámetros.

•
Tabla 4: Cambio Promedio desde el Nivel Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

| Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad) | DRIVE-FORWARD | | DRIVE-AHEAD | |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| | PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día | DRV+r +2 NRTIs Una vez al día | PIFELTRO® DOR/3TC/TDF Una vez al día | EFV/FTC/TDF Una vez al día |
| | N = 320 | N = 311 | N = 320 | N = 307 |
| Colesterol LDL (mg/dL)* | -4.6 | 9.5 | -2.1 | 8.3 |
| Colesterol no HDL (mg/dL) * | -5.4 | 13.7 | -4.1 | 12.7 |
| Colesterol Total (mg/dL) | -1.4 | 18.0 | -2.2 | 21.1 |
| Triglicéridos (mg/dL) | -3.1 | 24.5 | -12.0 | 21.6 |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 4.0 | 4.3 | 1.8 | 8.4 |

Los sujetos con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: PIFELTRO® n = 12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor en ayunas ya bajo tratamiento (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: PIFELTRO® n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF = 3 and EFV/ FTC/TDF n=8).

* Los valores de P para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD.

Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos Neuropsiquiátricos

- Para DRIVE-AHEAD, el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 se presenta en la Tabla 5. Una menor proporción estadísticamente significativamente de los sujetos tratados con PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF reportaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías predeterminadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y sentidos alterados.

- Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

| | PIFELTRO® DOR/3TC/TDF Una vez al día | EFV/FTC/TDF Una vez al día | Diferencia de tratamientos (PIFELTRO®- DOR/3TC/TDF - EFV/FTC/TDF) Estimación (CI del 95%)* | Valor de P de 2 Colas |
|--|---|---------------------------------------|---|--|
| | N = 364 | N = 364 | | |
| Sujetos con uno o más eventos adversos neuropsiquiátricos | 24% | 57% | -33.2 (-39.8, -26.4) | |
| Mareo | 9% | 37% | -28.3 (-34.0, -22.5) | <0.001 |
| Trastornos y alteraciones del sueño | 12% | 26% | -13.5 (-19.1, -7.9) | <0.001 |
| Alteración de los sentidos | 4% | 8% | -3.8 (-7.6, -0.3) | 0.033 |
| Depresión y suicidio/auto-lesión | 4% | 7% | -2.5 (-5.9, 0.8) | nps [†] |
| Psicosis y trastornos psicóticos | <1% | 1% | -0.8 (-2.5, 0.5) | nps [†] |
| *Los CI (Intervalos de confianza) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen. | | | | |
| †No especificado previamente para las pruebas estadísticas. | | | | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Suspensión debida a eventos adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios que no habían recibido tratamiento (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción más baja estadísticamente significativamente de sujetos que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado con EFV (6.1%) [diferencia de tratamiento -3.4%, valor de p 0.012].

Interacciones:

Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina se metaboliza principalmente por el CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La coadministración de Pifeltro® y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en la disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina. La coadministración de Pifeltro® y fármacos que son inhibidores de CYP3A pueden resultar en el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por enzimas CYP.

La Tabla 1 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con Pifeltro®, pero no es exhaustiva.

- **Tabla 1: Interacciones Establecidas y Otras Interacciones Farmacológicas Potencialmente Significativas: Se pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis o en el Régimen con Base en los Estudios de Interacción Farmacológica o Interacción Prevista**

| Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco | Efecto en la concentración | Comentario Clínico |
|--|----------------------------|---|
| Agentes antivirales para VIH | | |
| efavirenz* etravirina nevirapina | ↓ doravirina | El uso concomitante de PIFELTRO® con efavirenz, etravirina y nevirapina puede disminuir las |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|--|---|---|
| | | concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de CYP3A). |
| <p>ritonavir†- PIs potenciados (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)</p> <p>elvitegravir potenciado por ritonavir</p> | <p>↑ doravirina</p> <p>↔ PIs potenciados</p> <p>↔ elvitegravir</p> | <p>El uso concomitante de PIFELTRO® con PIs potenciados por ritonavir o elvitegravir potenciado por ritonavir puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A).</p> <p>No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando PIFELTRO® se coadministra con PIs potenciados por ritonavir o con elvitegravir potenciado por ritonavir.</p> |
| <p>PIs potenciados por cobicistat (darunavir, atazanavir)</p> <p>elvitegravir potenciado por cobicistat</p> | <p>↑ doravirina</p> <p>↔ PIs potenciados</p> <p>↔ elvitegravir</p> | <p>El uso concomitante de PIFELTRO® con PIs potenciados por cobicistat o elvitegravir potenciado por cobicistat puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A).</p> <p>No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando PIFELTRO® se coadministra con PIs potenciados por cobicistat o con elvitegravir potenciado con cobicistat.</p> |
| <p>PIs no potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)</p> | <p>↑ doravirina</p> <p>↔ PIs no potenciados</p> | <p>El uso concomitante de PIFELTRO® con PIs no potenciados puede causar un aumento de las concentraciones</p> |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un estudio clínico.

- †La interacción se evaluó solo con ritonavir.
- Todas las demás interacciones farmacológicas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas.
- PIs = Inhibidores de proteasa

Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con Pifeltro®

Las interacciones farmacológicas con Pifeltro® y los siguientes fármacos se evaluaron en estudios clínicos y no se necesita un ajuste de la dosis para ninguno de los fármacos: hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam, sofosbuvir/ledipasvir, elbasvir/grazoprevir, dolutegravir, lamivudina o tenofovir DF.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante cuando Pifeltro se coadministre con abacavir, emtricitabina, enfuvirtida, raltegravir, maraviroc, tenofovir alafenamida, buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:
General

Pifeltro® es una tableta que contiene 100 mg de doravirina.

Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de Pifeltro® en adultos es una tableta de 100 mg tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Dosis Omitida

Si el paciente pierde una dosis de Pifeltro®, el paciente debe tomar Pifeltro® tan pronto como sea posible, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis a la vez, en su lugar, deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de Pifeltro® en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis de Pifeltro® en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis de la Pifeltro® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado adecuadamente a Pifeltro® en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y no se ha estudiado en pacientes con diálisis

No se requiere ajustar la dosis de Pifeltro® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o Moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a Pifeltro® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

Coadministración con Rifabutina

Si Pifeltro® se coadministra con rifabutina, se debe tomar una tableta de Pifeltro® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia)

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. 20181252420
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181252420

Acta No. 02 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 considera que el interesado debe allegar los resultados finales de los estudios en curso P018 y P021 (semana 96).

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe justificar el carácter de nueva entidad química del principio activo del producto de la referencia con respecto a los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se detallaran en el acto administrativo.

3.1.1.4 KOZENIS 150 mg tabletas recubiertas

Expediente : 20155484
Radicado : 20181253048
Fecha : 10/12/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta contiene 188.2mg de Succinato de Tafenoquina

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas de liberación inmediata

Indicaciones:

Kozenis está indicado para la cura radical (prevención de recaídas) de la malaria provocada por Plasmodium vivax.

Contraindicaciones:

Kozenis está contraindicado en los siguientes casos:

- Deficiencia de G6PD.
- Embarazo.
- Lactancia de un bebé con deficiencia de G6PD o si se desconoce el estatus de G6PD del lactante.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a tafenoquina, otras 8-aminoquinolinas o cualquier componente de la formulación de Kozenis

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Anemia hemolítica y deficiencia de G6PD

Debido al riesgo de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD, es necesario realizar la prueba de G6PD antes de prescribir Kozenis (véase Contraindicaciones). Se debe evitar la administración de Kozenis a pacientes con niveles de la enzima G6PD < 70% del normal. Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas clínicos de anemia hemolítica. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de presentar signos de anemia hemolítica.

Metahemoglobinemia

En estudios clínicos, se observaron elevaciones asintomáticas en la metahemoglobina (véase Reacciones Adversas). En caso de presentarse signos o síntomas de metahemoglobinemia, será necesario instituir la terapia apropiada. Se aconseja precaución en pacientes con deficiencia de la metahemoglobina reductasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótida (NADH).

Efectos psiquiátricos

En estudios clínicos de KOZENIS se han reportado reacciones adversas psiquiátricas autolimitantes de leves a moderadas (por ejemplo, ansiedad, sueños anormales). Aun cuando no hay reportes de reacciones adversas psiquiátricas serias después de una dosis única de 300 mg, han ocurrido casos de depresión y psicosis después de la administración de dosis únicas más altas (350 a 600 mg) de Kozenis, sobre todo en sujetos con antecedentes de trastornos psiquiátricos. Trastornos serios psiquiátricos como psicosis y depresión han estado asociados con algunos agentes antimalaria de quinolina. Se aconseja precaución al administrar Kozenis a pacientes con historial pasado o presente o trastornos psiquiátricos serios.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

El perfil de reacciones adversas al medicamento se evaluó en 3 estudios aleatorios, doble ciegos, que incluyen un total de 483 pacientes a los que se les administró tafenoquina de 300 mg en una dosis oral única coadministrada con base de cloroquina (500 mg, 500 mg, 250 mg los días 1 a 3, respectivamente). Dos de estos estudios fueron controlados con placebo y el tercero fue controlado con activo. El perfil de seguridad también fue informado por estudios clínicos de apoyo, algunos de los cuales incluyeron voluntarios sanos que recibieron la dosis indicada. En el

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



programa de desarrollo clínicos general, un total de 810 sujetos recibieron una dosis única de tafenoquina de 300 mg (> 4000 sujetos recibieron Kozenis, incluso en otras dosis o esquemas).

A continuación, se presentan las reacciones adversas por clase de órgano – sistema corporal de MedDRA y por frecuencia.

Las categorías de frecuencia utilizadas son:

| | |
|------------|----------------------------------|
| Muy común | ≥ 1 en 10 |
| Común | ≥ 1 en 100 y < 1 en 10 |
| Poco común | ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100 |
| Rara | < 1 en 1,000 |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Clase órgano - sistema | Muy común | Común | Poco común | Rara |
|---|--------------|--|---|---|
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | | Hemoglobi na baja Metahemog lobina elevada | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema) |
| Trastornos psiquiátricos | | Insomnio | Ansiedad | Sueños anormales |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea Mareo | Somnolencia | |
| Trastornos oculares | | | Fotofobia Queratopatía vortex | |
| Trastornos gastrointestin ales | | Náusea Vómito | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Alanina aminotransfera sa elevada | |
| Trastornos renales y urinarios | | Creatinina sanguínea elevada | | |

Interacciones:

Kozenis es un inhibidor de los transportadores humanos OCT2 y MATE in vitro y potencialmente puede dar como resultado un incremento en la exposición a sus sustratos (por ejemplo, dofetilida) (véase Farmacocinética). Existe un riesgo menor de acidosis láctica debida al incremento en la exposición a metformina secundaria al bloqueo de estos transportadores. Por tanto, se recomienda utilizar Kozenis con precaución si se toma al mismo tiempo que metformina. Los fármacos con índice

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapéutico estrecho que son sustratos de los transportadores renales OCT2 y MATE no se deben coadministrar (por ejemplo, fenformina, buformina, dofetilida, procainamida y pilsicainida).

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Todos los pacientes se deben someter a la prueba para determinar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) antes de prescribirles Kozenis.

Kozenis deberá ser coadministrada con cloroquina el primero o segundo día de administración de la cloroquina.

Kozenis debe ser tomada con las comidas para incrementar la absorción sistémica y minimizar efectos secundarios gastrointestinales.

En caso de vómito durante los 60 minutos posteriores a la administración, es necesario repetir la dosis. La re-dosificación no debe intentarse más de una vez.

No hay información acerca del tratamiento repetido subsecuente de la infección por *P. vivax* recurrente con Kozenis después de la dosis inicial.

No se tienen datos sobre la coadministración de Kozenis con agentes antimalaria diferentes a cloroquina en pacientes con infección aguda por *P. vivax*. Es preciso considerar la guía oficial sobre el uso apropiado de medicamentos antimalaria en áreas donde no se recomienda la cloroquina.

Poblaciones

Adultos y adolescentes (16 años o más)

Se recomienda una dosis única de 300 mg (dos tabletas de tafenoquina de 150 mg).

Niños y adolescentes (hasta 16 años)

La seguridad y eficacia de Kozenis en niños y adolescentes menores de 16 años no ha sido establecida.

Personas de la tercera edad (65 años o más)

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hay datos limitados acerca del uso de KOZENIS en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, no hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente que los pacientes adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

Kozenis no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, debido a que Kozenis se administra en una dosis única de una sola administración.

Insuficiencia hepática

Kozenis no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, debido a que Kozenis se administra en una dosis única de una sola 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 versión GDS01-IP102
- Información para prescribir versión GDS01-IP102

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta contiene 188.2mg de Succinato de Tafenoquina

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas de liberación inmediata

Indicaciones:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kozenis está indicado en mayores de 16 años para la cura radical (prevención de recaídas) de la malaria provocada por *Plasmodium vivax*.

Contraindicaciones:

Kozenis está contraindicado en los siguientes casos:

- Deficiencia de G6PD.
- Embarazo.
- Lactancia de un bebé con deficiencia de G6PD o si se desconoce el estatus de G6PD del lactante.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a tafenoquina, otras 8-aminoquinolinas o cualquier componente de la formulación de Kozenis

Precauciones y advertencias:

Prolongación del intervalo QT, leucopenia. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase.

Riesgo de desarrollar la retinopatía.

Anemia hemolítica y deficiencia de G6PD

Debido al riesgo de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD, es necesario realizar la prueba de G6PD antes de prescribir Kozenis. Se debe evitar la administración de Kozenis a pacientes con niveles de la enzima G6PD < 70% del normal. Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas clínicos de anemia hemolítica. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de presentar signos de anemia hemolítica.

Metahemoglobinemia

En estudios clínicos, se observaron elevaciones asintomáticas en la metahemoglobina. En caso de presentarse signos o síntomas de metahemoglobinemia, será necesario instituir la terapia apropiada. Se aconseja precaución en pacientes con deficiencia de la metahemoglobina reductasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótida (NADH).

Efectos psiquiátricos

En estudios clínicos de KOZENIS se han reportado reacciones adversas psiquiátricas autolimitantes de leves a moderadas (por ejemplo, ansiedad,

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sueños anormales). Aun cuando no hay reportes de reacciones adversas psiquiátricas serias después de una dosis única de 300 mg, han ocurrido casos de depresión y psicosis después de la administración de dosis únicas más altas (350 a 600 mg) de Kozenis, sobre todo en sujetos con antecedentes de trastornos psiquiátricos. Trastornos serios psiquiátricos como psicosis y depresión han estado asociados con algunos agentes antimalaria de quinolina. Se aconseja precaución al administrar Kozenis a pacientes con historial pasado o presente o trastornos psiquiátricos serios.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

El perfil de reacciones adversas al medicamento se evaluó en 3 estudios aleatorios, doble ciegos, que incluyen un total de 483 pacientes a los que se les administró tafenoquina de 300 mg en una dosis oral única coadministrada con base de cloroquina (500 mg, 500 mg, 250 mg los días 1 a 3, respectivamente). Dos de estos estudios fueron controlados con placebo y el tercero fue controlado con activo. El perfil de seguridad también fue informado por estudios clínicos de apoyo, algunos de los cuales incluyeron voluntarios sanos que recibieron la dosis indicada. En el programa de desarrollo clínicos general, un total de 810 sujetos recibieron una dosis única de tafenoquina de 300 mg (> 4000 sujetos recibieron Kozenis, incluso en otras dosis o esquemas).

A continuación, se presentan las reacciones adversas por clase de órgano – sistema corporal de MedDRA y por frecuencia.

Las categorías de frecuencia utilizadas son:

| | |
|------------|---------------------------|
| Muy común | ≥ 1 en 10 |
| Común | ≥ 1 en 100 y < 1 en 10 |
| Poco común | ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100 |
| Rara | < 1 en 1,000 |



| Clase órgano - sistema | Muy común | Común | Poco común | Rara |
|---|--------------|--|---|---|
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | | Hemoglobi na baja Metahemo globina elevada | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema) |
| Trastornos psiquiátricos | | Insomnio | Ansiedad | Sueños anormales |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea Mareo | Somnolencia | |
| Trastornos oculares | | | Fotofobia Queratopatía vortex | |
| Trastornos gastrointesti nales | | Náusea Vómito | | |
| Trastornos hepatobiliare s | | | Alanina aminotransfer asa elevada | |
| Trastornos renales y urinarios | | Creatinina sanguínea elevada | | |

Interacciones:

Kozenis es un inhibidor de los transportadores humanos OCT2 y MATE in vitro y potencialmente puede dar como resultado un incremento en la exposición a sus sustratos (por ejemplo, dofetilida). Existe un riesgo menor de acidosis láctica debida al incremento en la exposición a metformina secundaria al bloqueo de estos transportadores. Por tanto, se recomienda utilizar Kozenis con

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precaución si se toma al mismo tiempo que metformina. Los fármacos con índice terapéutico estrecho que son sustratos de los transportadores renales OCT2 y MATE no se deben coadministrar (por ejemplo, fenformina, buformina, dofetilida, procainamida y pilsicainida).

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Todos los pacientes se deben someter a la prueba para determinar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) antes de prescribirles Kozenis.

Kozenis deberá ser coadministrada con cloroquina el primero o segundo día de administración de la cloroquina.

Kozenis debe ser tomada con las comidas para incrementar la absorción sistémica y minimizar efectos secundarios gastrointestinales.

En caso de vómito durante los 60 minutos posteriores a la administración, es necesario repetir la dosis. La re-dosificación no debe intentarse más de una vez.

No hay información acerca del tratamiento repetido subsecuente de la infección por *P. vivax* recurrente con Kozenis después de la dosis inicial.

No se tienen datos sobre la coadministración de Kozenis con agentes antimalaria diferentes a cloroquina en pacientes con infección aguda por *P. vivax*. Es preciso considerar la guía oficial sobre el uso apropiado de medicamentos antimalaria en áreas donde no se recomienda la cloroquina.

Poblaciones

Adultos y adolescentes (16 años o más)

Se recomienda una dosis única de 300 mg (dos tabletas de tafenoquina de 150 mg).

Niños y adolescentes (hasta 16 años)

La seguridad y eficacia de Kozenis en niños y adolescentes menores de 16 años no ha sido establecida.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Personas de la tercera edad (65 años o más)

Hay datos limitados acerca del uso de KOZENIS en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, no hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente que los pacientes adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

Kozenis no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, debido a que Kozenis se administra en una dosis única de una sola administración.

Insuficiencia hepática

Kozenis no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, debido a que Kozenis se administra en una dosis única de una sola administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.2.3.0.N10

En el inserto y la información para prescribir incluir, en precauciones y advertencias incluir: Prolongación del intervalo QT, leucopenia puesto que no se puede descartar un efecto de clase y adicionalmente retinopatía como un posible riesgo. Así mismo, el inserto y la información para prescribir se deben ajustar al presente concepto.

La Sala considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

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 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.1.2.1 INCRELEX 10mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20154631
Radicado : 20181240647
Fecha : 23/11/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Hospira, Inc

Composición: Cada mL contiene 10mg de Mecasermina

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de larga duración de trastornos del crecimiento en niños y adolescentes (de 2 a 18 años) con un déficit primario grave del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (déficit primario de IGF).

El déficit primario de IGF grave viene definido por las siguientes características:

- Puntuación de Desviación Estándar (SDS) para la talla $\leq -3,0$
- Niveles basales de IGF 1 por debajo del percentil 2,5 para la edad y el sexo correspondientes
- Niveles suficientes de hormona del crecimiento (GH)
- Exclusión de formas secundarias de déficit de IGF 1 como la malnutrición, el hipotiroidismo o el tratamiento crónico a dosis farmacológicas de esteroides antiinflamatorios.

En el déficit primario de IGF-1 (IGFD, por sus siglas en inglés) grave se incluyen pacientes que presentan mutaciones en el receptor de la GH (GHR), en la vía de señalización activada por el GHR, y con anomalías en el gen del IGF 1. Como estos pacientes no presentan insuficiencia de GH, no es de esperar que respondan adecuadamente al tratamiento con GH exógena. En los casos que se considere necesario, como ayuda para el diagnóstico, el médico puede decidir realizar un test de generación de IGF-1.

Contraindicaciones:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Neoplasia activa o sospecha de la misma. El tratamiento debe suspenderse si aparece algún indicio de neoplasia.

Dado que Increlex contiene alcohol bencílico, no debe administrarse a neonatos o recién nacidos prematuros.

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con mecasermina es necesario corregir cualquier carencia nutricional o insuficiencia tiroidea.

Mecasermina no es un sustituto del tratamiento con GH.

Mecasermina no debe emplearse para estimular el crecimiento de pacientes con epífisis ya cerradas.

Mecasermina debe administrarse un poco antes o después de una comida o tentempié, ya que puede tener efectos hipoglucémicos similares a los de la insulina. Debe prestarse especial atención a niños pequeños, niños con antecedentes de hipoglucemia y niños con problemas para comer. Los pacientes deben evitar cualquier actividad de alto riesgo en las 2-3 horas siguientes a la administración de la dosis, especialmente al principio del tratamiento con mecasermina y hasta que se haya conseguido establecer una dosis bien tolerada de INCRELEX. Si una persona con hipoglucemia grave está inconsciente o no puede ingerir alimentos normalmente, puede necesitar una inyección de glucagón. Las personas con antecedentes de hipoglucemia grave deben tener siempre glucagón a mano. Al prescribirse por primera vez, el médico debe explicar a los padres cuáles son los signos, síntomas y tratamiento de la hipoglucemia, incluidas las inyecciones de glucagón.

En el caso de pacientes diabéticos, al usar este medicamento puede ser necesario reducir las dosis de insulina u otros medicamentos hipoglucemiantes.

Antes de empezar el tratamiento con mecasermina se recomienda realizar un ecocardiograma a todos los pacientes. También es conveniente hacer un ecocardiograma cuando el paciente termine el tratamiento. Si se observan anomalías en el ecocardiograma o el paciente presenta síntomas cardiovasculares, conviene realizar un seguimiento ecocardiográfico.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con el uso de este medicamento se han notificado casos de hipertrofia del tejido linfático (p. ej., amigdalas) asociada con complicaciones tales como ronquidos, apnea del sueño y derrames crónicos del oído medio. Deben llevarse a cabo exploraciones de manera periódica así como cuando aparezcan síntomas clínicos para descartar posibles complicaciones o para iniciar un tratamiento adecuado.

Al igual que ocurre con la administración terapéutica de GH, en pacientes tratados con mecasermina se han notificado casos de hipertensión intracraneal (HI) con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos. Los signos y síntomas asociados con la hipertensión intracraneal remitieron tras la interrupción del tratamiento. Conviene hacer una funduscopia al comenzar el tratamiento con mecasermina, así como periódicamente durante el transcurso del mismo y cuando aparezcan síntomas clínicos.

En pacientes que experimentan un crecimiento rápido puede producirse epifisiólisis de la cabeza femoral (con la posibilidad de derivar en necrosis avascular) y/o progresión de la escoliosis. Durante el tratamiento con mecasermina conviene tener en cuenta estas patologías, así como otros síntomas y signos que se sabe que están asociados al tratamiento con GH en general. Debe valorarse a cualquier paciente que comience a cojear o se queje de dolor en la cadera o en la rodilla.

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad, urticaria, prurito y eritema en pacientes tratados con Increlex. Estos casos han sido tanto sistémicos como locales en el lugar de inyección. Se ha notificado un pequeño número de casos indicativos de anafilaxis que requirieron hospitalización. Debe informarse a los padres y a los pacientes de la posibilidad de que dichas reacciones aparezcan, y de que si se produce una reacción alérgica sistémica deben suspender el tratamiento y acudir rápidamente al médico.

Debe reconsiderarse el tratamiento si después de un año los pacientes continúan sin responder al mismo.

Las personas con reacciones alérgicas al IGF-1 inyectado, que presenten niveles elevados de IGF-1 en sangre después de la inyección o no respondan al tratamiento sin una causa justificada, pueden estar produciendo anticuerpos contra el IGF-1 inyectado. Esto puede ocurrir a través de la producción de IgE anti IGF-1, anticuerpos

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de sostenimiento o anticuerpos neutralizantes, respectivamente. En tales casos se debe considerar la prueba de determinación de anticuerpos.

Excipientes

Increlex contiene 9 mg/ml de alcohol bencílico como conservante.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones tóxicas y anafilactoides en lactantes y en niños de hasta 3 años de edad.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, lo que se considera esencialmente exento de sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de reacciones adversas se han extraído de un total de 413 pacientes de ensayos clínicos con IGFD primario grave. Los datos también se recogieron a partir de la vigilancia post-comercialización.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente de los ensayos clínicos fueron cefalea (44%), hipoglucemia (28%), vómitos (26%), hipertrofia en el lugar de la inyección (17%), y otitis media (17%).

La hipertensión intracraneal/aumento de la presión intracraneal se produjo en 4 (0,96%) de los pacientes de los ensayos clínicos y aparecía en sujetos de 7-9 años no tratados previamente.

Durante los ensayos clínicos en otras indicaciones en un total de aproximadamente 300 pacientes, en un 8% de pacientes se recibieron notificaciones de hipersensibilidad sistémica y/o local. También hubo notificaciones de hipersensibilidad sistémica del uso post-comercialización, de los que algunos casos fueron indicativos de anafilaxis. También se recibieron notificaciones post-comercialización de reacciones alérgicas locales.

Algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a mecasemina. No se observó ninguna atenuación del crecimiento como consecuencia del desarrollo de anticuerpos.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 figuran las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) notificadas durante los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Durante la utilización postautorización de Increlex se han identificado otras reacciones adversas. Debido a que estas reacciones adversas se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia (no conocida).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Sistema de Clasificación de órganos | Reacciones observadas en los ensayos clínicos | Reacciones observadas en la poscomercialización |
|--|--|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <u>Frecuentes:</u> Hipertrofia del timo | |
| Trastornos del sistema inmune | | <u>No conocida:</u> hipersensibilidad sistémica (anafilaxis, urticaria generalizada, angioedema, disnea), reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección (prurito, urticaria) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <u>Muy frecuentes:</u> Hipoglucemia <u>Frecuentes:</u> Crisis hipoglucémica hiperglucemia | |
| Trastornos psiquiátricos | <u>Poco frecuentes:</u> Depresión, nerviosismo | |
| Trastornos del sistema nervioso | <u>Muy frecuentes:</u> Cefalea <u>Frecuentes:</u> Convulsiones, mareo, temblor <u>Poco frecuentes:</u> hipertensión intracraneal benigna | |
| Trastornos oculares | <u>Frecuentes:</u> Papiledema | |
| Trastornos del oído y del laberinto | <u>Muy frecuentes:</u> otitis media <u>Frecuentes:</u> Hipoacusia, otalgia, presencia de líquido en el oído medio | |
| Trastornos cardiacos | <u>Frecuentes:</u> Murmullo cardiaco, taquicardia <u>Poco frecuentes:</u> cardiomegalia, hipertrofia ventricular, insuficiencia mitral, insuficiencia tricuspídea | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <u>Frecuentes:</u> Síndrome de apnea del sueño, hipertrofia adenoidea, hipertrofia amigdalal, ronquidos | |
| Trastornos gastrointestinales | <u>Muy frecuentes:</u> Vómitos, dolor abdominal superior <u>Frecuentes:</u> dolor abdominal | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <u>Frecuentes:</u> Hipertrofia cutánea, textura capilar anormal | <u>No conocida:</u> alopecia |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <u>Muy frecuentes:</u> artralgia, dolor en extremidades <u>Frecuentes:</u> escoliosis, mialgia | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Sistema de Clasificación de órganos | Reacciones observadas en los ensayos clínicos | Reacciones observadas en la poscomercialización |
|---|--|---|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | <u>Frecuentes</u> : nevus melanocítico | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | <u>Frecuentes</u> : Ginecomastia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <u>Muy frecuentes</u> : Hipertrofia del lugar de inyección, hematoma en el lugar de la inyección <u>Frecuentes</u> : dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, eritema en lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección <u>Poco frecuentes</u> : erupción en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, lipohipertrofia | |
| Exploraciones complementarias | <u>Poco frecuentes</u> : aumento de peso | |
| Procedimientos médicos y quirúrgicos | <u>Frecuentes</u> : Inserción de tubo de timpanostomía | |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Hipersensibilidad local/sistémica

Ensayo clínico

Durante los ensayos clínicos en otras indicaciones (en total aproximadamente 300 pacientes) el 8% de los pacientes notificaron reacciones de hipersensibilidad sistémica y/o local. Todos los casos fueron de gravedad leve o moderada y ninguno fue grave.

Notificaciones post-comercialización

La hipersensibilidad sistémica incluyó síntomas como anafilaxis, urticaria generalizada, angioedema y disnea. Los síntomas indicativos de anafilaxis incluyeron urticaria, angioedema y disnea. Algunos pacientes requirieron hospitalización. Tras la re-administración, los síntomas no vuelven a reproducirse en todos los pacientes. También hubo notificaciones de reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección. Típicamente fueron prurito y urticaria.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipoglucemia

De los 115 (28%) sujetos con uno o más episodios de hipoglucemia, hubo 6 pacientes que sufrieron una crisis hipoglucémica en una o más ocasiones. Generalmente, los síntomas de hipoglucemia se evitaban tomando una comida o tentempié un poco antes o después de la administración de Increlex.

Hipertrofia en el lugar de la inyección

Esta reacción se produjo en 71 (17%) de los sujetos de los ensayos clínicos y generalmente se asoció con la incorrecta rotación de las inyecciones. El problema se resolvía rotando adecuadamente el lugar de inyección.

Hipertrofia amigdalар

Esto se detectó en 38 (9%) de los sujetos, especialmente en los primeros 1 a 2 años de terapia, con un menor crecimiento amigdalар en los años siguientes.

Ronquidos

Aparecieron normalmente durante el primer año de tratamiento, y se notificaron en 30 sujetos (7%).

Hipertensión intracraneal/aumento de la presión intracraneal

Se produjo en 4 sujetos (0,96%); en dos sujetos Increlex se suspendió y no se reanudó posteriormente; en dos sujetos el evento no recurrió tras reiniciar Increlex a una dosis reducida. Los 4 sujetos se recuperaron del evento sin secuelas.

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 respectivo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y de otros medicamentos hipoglucemiantes.

Vía de administración:

Subcutánea

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con mecasermina debe ser supervisado por un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con trastornos del crecimiento.

Posología

La dosis debe determinarse de manera individual para cada paciente. La dosis inicial recomendada de mecasermina es de 0,04 mg/kg de peso corporal dos veces al día inyectada por vía subcutánea. Si no se produce ninguna reacción adversa importante durante al menos una semana, se puede aumentar la dosis en incrementos de 0,04 mg/kg hasta un máximo de 0,12 mg/kg dos veces al día. Aún no han sido evaluadas dosis superiores a 0,12 mg/kg dos veces al día en niños con un déficit primario de IGF-1 grave.

Se puede administrar una dosis inferior si la dosis recomendada no es bien tolerada por el paciente. El éxito del tratamiento debe ser valorado en base a la velocidad de crecimiento. La dosis mínima con la cual se consigue individualmente un incremento significativo de la altura es de 0,04 mg/kg dos veces al día.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mecasermina en niños de menos de 2 años. No se dispone de datos.

Por tanto, este medicamento no está recomendado en niños menores de 2 años.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Existen datos limitados sobre la farmacocinética de mecasermina en niños con insuficiencia hepática, en esta población específica de pacientes con IGFD primario grave. Se recomienda que la dosis se individualice para cada paciente según se describe en la posología.

Pacientes con insuficiencia renal

Existen datos limitados sobre la farmacocinética de mecasermina en niños con insuficiencia renal, en esta población específica de pacientes con IGFD primario grave. Se recomienda que la dosis se individualice para cada paciente según se describe en la posología.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma de administración

Increlex debe administrarse por inyección subcutánea un poco antes o después de una comida o tentempié. Si aún con una ingesta de comida adecuada se produce hipoglucemia a las dosis recomendadas, es necesario reducir la dosis. Si por cualquier motivo el paciente no pudiera comer, conviene aplazar la administración de este medicamento. Nunca debe aumentarse la dosis de mecasemina para compensar una o más dosis omitidas.

Es conveniente ir rotando los lugares de inyección de una administración a otra.

Increlex no debe administrarse por vía intravenosa.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento
La solución debe ser transparente inmediatamente después de sacarla de la nevera. Si la solución está turbia, o contiene partículas, no debe inyectarse.

Increlex debe administrarse usando agujas y jeringas estériles desechables. Se recomienda utilizar jeringas de pequeño volumen que permitan extraer del vial la dosis prescrita con una exactitud razonable.

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 Rev Biopas Nov2018
- Información para prescribir versión Rev Biopas Nov2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita se alleguen los estudios faltantes MS301, MS306, MS308 y MS316 para establecer la real eficacia, seguridad y precisión del grupo etario.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se detallaran en el acto administrativo.

3.1.2.2 MYALEPT 11.3MG

Expediente : 20154821
Radicado : 20181243508
Fecha : 27/11/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Hospira, Inc

Composición:
Cada vial contiene 11.3mg de Metreleptina

Forma farmacéutica:
Polvo para solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado como complemento dietético a modo de tratamiento sustitutivo para tratar las complicaciones derivadas de un déficit de leptina en pacientes:

- Con lipodistrofia adquirida generalizada (síndrome de Lawrence) o lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip) confirmadas, en adultos y niños de 2 años o mayores.
- Con lipodistrofia parcial familiar o lipodistrofia adquirida parcial (síndrome de Barraquer-Simons) confirmadas, en adultos y niños de 12 años o mayores para los cuales los tratamientos habituales no hayan logrado un control metabólico adecuado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de los ensayos clínicos no respaldan la seguridad y eficacia en pacientes con lipodistrofia asociada al VIH.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han elaborado informes de hipersensibilidad generalizada (p. ej., anafilaxia, urticaria o erupciones generalizadas) en pacientes que toman Myalept. Se podrían producir reacciones anafilácticas inmediatamente después de la administración del medicamento. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, la administración se debe interrumpir de forma permanente e iniciar un tratamiento adecuado.

Pancreatitis aguda relacionada con la interrupción del tratamiento con Myalept

El incumplimiento o interrupción brusca del tratamiento con Myalept puede empeorar la hipertrigliceridemia y la pancreatitis relacionada, especialmente en pacientes con factores de riesgo de sufrir pancreatitis (p. ej., antecedentes de pancreatitis, hipertrigliceridemia grave). Si un paciente desarrolla pancreatitis durante su tratamiento con metreleptina, se recomienda no interrumpir el tratamiento, ya que hacerlo de forma brusca puede agravar el estado. Si el tratamiento con metreleptina se debe interrumpir por algún motivo, se recomienda disminuir de forma progresiva la dosis durante un periodo de dos semanas, junto a una dieta baja en grasas. Durante esta disminución progresiva, controle los niveles de triglicéridos y considere iniciar o ajustar la dosis de medicamentos hipolipemiantes según sea necesario. Si aparecen signos y/o síntomas compatibles con pancreatitis, debe realizarse una evaluación clínica adecuada.

Hipoglucemia con uso concomitante de insulina y otros antidiabéticos

Existe un riesgo de sufrir hipoglucemia en pacientes tratados con Myalept que estén tomando medicamentos antidiabéticos, en especial insulina o secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilureas). Se pueden necesitar grandes reducciones de dosis de un 50 % o más de los niveles basales requeridos de insulina en las dos primeras semanas del tratamiento. Una vez que los niveles requeridos de insulina se hayan establecido, también puede resultar necesario realizar ajustes de dosis de otros antidiabéticos en algunos pacientes para minimizar el riesgo de sufrir hipoglucemias. Supervise con atención la glucosa en sangre de los pacientes con tratamiento concomitante de insulina, en especial de aquellos que tomen dosis altas, o secretagogos de insulina y tratamientos combinados. Se debe indicar a los pacientes y cuidadores que comprendan cuáles son los signos y síntomas de hipoglucemia.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos, la hipoglucemia se ha tratado con ingestas de alimentos/bebidas y modificando la dosis de medicamentos antidiabéticos. En caso de que se produzcan episodios de hipoglucemia de naturaleza no grave, debe considerarse el tratamiento de ingesta de alimentos como opción alternativa al ajuste de dosis de antidiabéticos, según la opinión del médico responsable.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección a los pacientes a los que se les administra insulina (u otros medicamentos por vía subcutánea) y Myalept.

Linfoma de células T

Se han notificado casos de linfomas de células T durante el uso de Myalept, en estudios clínicos. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con este medicamento y el desarrollo y/o la progresión de los linfomas.

Los riesgos y beneficios del tratamiento deben analizarse con detenimiento en pacientes con lipodistrofia adquirida generalizada y/o los pacientes con alteraciones hematológicas (que incluye leucocitopenia, neutrocitopenia, trastornos de la médula ósea, linfoma y/o linfadenopatía).

Inmunogenicidad

En estudios clínicos, los pacientes produjeron anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) dirigidos contra la metreleptina de manera muy frecuente (88 %). Se ha observado in vitro una actividad neutralizante de la reacción entre la metreleptina y un receptor recombinante de leptina en sangre en la mayoría de pacientes, pero el impacto en la eficacia de la metreleptina, no se ha podido determinar de forma clara.

En los pacientes con infecciones graves y severas, debe ser el médico quien decida si se debe continuar con la administración de metreleptina. No se puede excluir una asociación entre el desarrollo de una actividad neutralizante frente a la metreleptina y la aparición de infecciones importantes y graves.

Aunque no se ha confirmado en ensayos clínicos, los anticuerpos neutralizantes, en teoría, pueden afectar a la actividad de la leptina endógena.

Embarazo

Pueden producirse embarazos no planificados debido al restablecimiento de la liberación de hormonas luteinizantes (LH).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 148 pacientes con lipodistrofia parcial y generalizada recibieron el tratamiento con metreleptina durante los ensayos clínicos.

Se analizaron datos sobre la seguridad y la eficacia en un subgrupo de pacientes con lipodistrofia parcial con las siguientes características: pacientes de 12 años o mayores que muestran un nivel de leptina < 12 ng/ml, TG ≥ 5,65 mmol/l y/o una HbA1c ≥ 8 %.

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con lipodistrofia generalizada y en el subgrupo de lipodistrofia parcial se incluyen en la Tabla 7. Además, también se incluyen las reacciones adversas de fuentes poscomercialización. Las reacciones adversas más comunes observadas en los estudios clínicos fueron la hipoglucemia (14 %) y peso disminuido (17 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas aparecen clasificadas en función al Sistema de clasificación de órganos de MedDRA y su frecuencia absoluta en la Tabla 7. Las frecuencias se clasifican 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); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Debido al número de pacientes con lipodistrofia parcial y generalizada tratados en ensayos clínicos, no se puede identificar con certeza los efectos originados con una frecuencia <1 %.

Tabla de Reacciones adversas notificadas con Myalept en >1 paciente durante los estudios clínicos de pacientes con lipodistrofia generalizada y en el subgrupo de lipodistrofia parcial y la experiencia postcomercialización:

| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes | Frecuentes | Frecuencia no conocida* |
|--|----------------|--------------------|--|
| Infecciones e infestaciones | | | Gripe, neumonía |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipoglucemia | Apetito disminuido | Diabetes mellitus, hiperfagia, resistencia a la insulina |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes | Frecuentes | Frecuencia no conocida* |
|--|----------------|---|---|
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea | |
| Trastornos cardíacos | | | Taquicardia |
| Trastornos vasculares | | | Trombosis venosa profunda |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Tos, derrame pleural, disnea |
| Trastornos gastrointestinales | | Dolor abdominal, náuseas | Dolor en la zona superior del abdomen, diarrea, pancreatitis, vómitos |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Alopecia | Prurito, erupción, urticaria |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | Artralgia, mialgia |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Menorragia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | | Fatiga, hematomas en la zona de inyección, eritemas en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección | Tejido adiposo aumentado, hemorragia en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, malestar general, hinchazón periférica |
| Exploraciones complementarias | Bajada de peso | Anticuerpos neutralizantes | Glucosa en sangre anormal, aumento de los triglicéridos en sangre, presencia de un anticuerpo fármaco específico, hemoglobina glucosilada elevada, peso aumentado |

*Experiencia global poscomercialización

Pancreatitis aguda relacionada con la interrupción del tratamiento con metreleptina

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos, seis pacientes (cuatro con lipodistrofia generalizada y dos con lipodistrofia parcial) padecieron pancreatitis a consecuencia del tratamiento. Todos los pacientes contaban con antecedentes de pancreatitis y de hipertrigliceridemia. Se sospechó que una interrupción brusca y/o el incumplimiento terapéutico de la pauta posológica de metreleptina contribuyeron a la aparición de pancreatitis en dos de los pacientes. Se sospechó que la causa de la pancreatitis sufrida por estos pacientes fue la hipertrigliceridemia. Por lo tanto, la interrupción de un tratamiento eficaz contra la hipertrigliceridemia provoca un riesgo mayor de sufrir pancreatitis.

Hipoglucemia

La metreleptina puede reducir la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos, lo que derivaría en una hipoglucemia en pacientes con lipodistrofia y una diabetes coexistente. La hipoglucemia, que se considera que está relacionada con el tratamiento con metreleptina, se produjo en un 14,2 % de los pacientes estudiados. Todos los casos de hipoglucemia de los que se informó en pacientes con lipodistrofia generalizada y pertenecientes al subgrupo de lipodistrofia parcial fueron de naturaleza suave, sin muestras de secuelas médicas o iniciales. En general, la mayor parte de los episodios pudieron tratarse mediante la ingesta de alimentos y solo hubo relativamente pocas modificaciones de la dosis del medicamento antidiabético.

Linfoma de células T

Se han notificado tres casos de linfomas de células T durante el uso de metreleptina en estudios clínicos. Los tres pacientes tenían lipodistrofia adquirida generalizada. A dos de estos pacientes se les diagnosticó un linfoma de células T periférico durante la administración del medicamento. Ambos sufrían una inmunodeficiencia y alteraciones hematológicas importantes antes de iniciar el tratamiento, incluidos trastornos de la médula ósea. Se notificó un caso aislado de linfoma anaplásico de células grandes en un paciente pediátrico sometido al tratamiento con el medicamento que no tenía alteraciones hematológicas antes de iniciar el tratamiento.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos (estudios NIH 991265/20010769 y FHA101), la tasa de ADA para los pacientes estudiados con lipodistrofia generalizada y los pacientes con lipodistrofia parcial, en conjunto con los datos disponibles, fue del 88 % (65 de 74 pacientes). Se ha observado in vitro una actividad neutralizante de la reacción entre la metreleptina y un receptor recombinante de leptina en sangre en la mayoría de pacientes

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pertenecientes a un grupo amplio (98 de 102 pacientes, o el 96 %), pero no se ha podido determinar de forma clara su impacto en la eficacia de la metreleptina.

Cinco pacientes con lipodistrofia generalizada experimentaron infecciones graves y/o severas que se asociaron de manera temporal con >80 % a la actividad neutralizante contra la metreleptina. Entre estos acontecimientos se incluyeron: un episodio de apendicitis aguda y grave en un paciente; dos episodios de neumonía grave y severa en pacientes; un único episodio de sepsis grave y severa y de gingivitis intensa pero leve en un paciente; y seis episodios de sepsis o bacteriemia graves y severas y un episodio de otitis intensa pero leve en un paciente. Se asoció de forma temporal una infección severa de apendicitis con la actividad neutralizante contra la metreleptina en un paciente con lipodistrofia parcial que no figuraba en el subgrupo de lipodistrofia parcial. A pesar de que se asociara de forma temporal, no es posible confirmar ni rechazar de forma clara una relación directa entre el tratamiento con metreleptina tomando como base el conjunto de datos disponibles actualmente. Los pacientes con lipodistrofia que presentaban una actividad neutralizante contra la metreleptina e infecciones concurrentes respondieron al tratamiento habitual.

Reacciones en la zona de inyección

Se notificaron reacciones en la zona de inyección en un 3,4 % de los pacientes con lipodistrofia tratados con metreleptina. Todos los episodios que se notificaron en los ensayos clínicos en pacientes con lipodistrofia mostraron una gravedad leve o moderada, y ninguno conllevó la interrupción del tratamiento. La mayor parte de los episodios se produjeron durante los 1 o 2 primeros meses del inicio del tratamiento.

Población pediátrica

En los dos ensayos clínicos realizados (NIH 991265/20010769 y FHA101), 52 pacientes pediátricos participaron y fueron expuestos a la metreleptina (4 en el subgrupo de pacientes con lipodistrofia parcial y 48 con lipodistrofia generalizada). Hay datos limitados de niños menores de 2 años de pacientes con lipodistrofia generalizada, al igual que ocurre con los niños menores de 12 años en el caso de pacientes con lipodistrofia parcial.

En general, la seguridad y tolerabilidad de la metreleptina son similares en niños y adultos.

En el caso de los pacientes con lipodistrofia generalizada, la incidencia global de reacciones adversas era similar, con independencia de la edad. Se notificaron reacciones adversas graves en dos pacientes, que sufrieron un agravamiento de la hipertensión y linfoma anaplásico de células grandes.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de los pacientes con lipodistrofia parcial, las evaluaciones entre grupos de edad son limitadas debido al pequeño tamaño de la muestra. No se notificaron reacciones adversas en los pacientes pediátricos del subgrupo de lipodistrofia parcial.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones en humanos.

La leptina es una citocina y puede alterar la síntesis de enzimas del citocromo P450 (CYP450). Como no puede descartarse que la metreleptina reduzca la exposición a los sustratos del CYP3A mediante la inducción enzimática, la eficacia de los anticonceptivos hormonales podría reducirse si se administran de forma simultánea a metreleptina. Por ello, se debe considerar el uso de un método anticonceptivo no hormonal adicional durante el tratamiento. El efecto de la metreleptina en las enzimas del CYP450 puede ser relevante clínicamente para sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho, en el que la dosis se ajuste de forma individual. Tras el inicio o la interrupción del tratamiento con metreleptina, se debe realizar una supervisión del efecto (p. ej., warfarina) o de la concentración de fármacos (p. ej., ciclosporina o teofilina) a los pacientes tratados con este tipo de agentes, y ajustar la dosis específica del fármaco según sea necesario. Al comenzar el tratamiento con Myalept, existe el riesgo de que los pacientes que estén tomando medicamentos antidiabéticos (en particular, insulina o secretagogos de insulina) sufran hipoglucemias.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis diaria recomendada de metreleptina se calcula en función del peso corporal, tal y como se establece en la Tabla 1.

Para garantizar que los pacientes y cuidadores comprendan cuál es la dosis correcta a ser inyectada, el médico debe prescribir la dosis adecuada en miligramos y el volumen en mililitros. Para evitar errores de medicación incluida sobredosis, para el cálculo de la dosis y ajuste de la dosis se deben seguir las siguientes directrices. Se recomienda revisar cada seis meses la técnica de autoadministración del paciente durante el tratamiento con Myalept.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para calcular la dosis, se debe utilizar siempre el peso corporal real al inicio del tratamiento.

Tabla 1 Dosis recomendada de metreleptina

| Peso de referencia | Dosis diaria inicial (volumen de inyección) | Ajustes de dosis (volumen de inyección) | Dosis diaria máxima (volumen de inyección) |
|--------------------------|---|--|--|
| Mujeres y hombres ≤40 kg | 0,06 mg/kg (0,012 ml/kg) | 0,02 mg/kg (0,004 ml/kg) | 0,13 mg/kg (0,026 ml/kg) |
| Hombres >40 kg | 2,5 mg (0,5 ml) | De 1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml) | 10 mg (2 ml) |
| Mujeres >40 kg | 5 mg (1 ml) | De 1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml) | 10 mg (2 ml) |

Ajustes de dosis

La dosis se podría disminuir o aumentar a la dosis máxima que figura en la Tabla 1 en función de la respuesta clínica (p. ej., regulación metabólica inadecuada) u otra consideración (p. ej., problemas de tolerabilidad, excesiva pérdida de peso, en especial en pacientes pediátricos). La dosis máxima tolerada puede ser inferior a la dosis diaria máxima indicada en la Tabla 1, debido a una pérdida excesiva de peso, incluso si la respuesta metabólica es incompleta.

Una respuesta clínica mínima se establece, al menos como:

- una reducción del 0,5 % de la HbA1c y/o una reducción del 25 % en los niveles requeridos de insulina y/o
- una reducción del 15 % de los triglicéridos (TGs)

Si transcurridos seis meses de tratamiento no se observa una respuesta clínica, el médico se debe asegurar de que el paciente cumple con la técnica de administración, recibe la dosis adecuada y sigue la dieta. Considere aumentar la dosis antes de detener el tratamiento.

Se puede considerar un aumento de la dosis de metreleptina en adultos y niños en función de una respuesta clínica incompleta tras un mínimo de seis meses de



tratamiento, lo que permite reducir el uso de medicamentos que disminuyan los niveles de insulina concomitante, medicamentos que disminuyan niveles lípidos y medicamentos antidiabéticos de administración oral.

Las reducciones de HbA1c y triglicéridos podrían no observarse en niños, ya que las anomalías metabólicas pueden no presentarse al comienzo del tratamiento. Prevemos que la mayoría de los niños requerirá un aumento de la dosis por kg, en particular cuando alcancen la pubertad. Se podría observar un aumento en las anomalías de HbA1c y triglicéridos, lo que requerirá un aumento de la dosis. Los ajustes de dosis en niños sin anomalías metabólicas se deben realizar principalmente de acuerdo con los cambios de peso.

Los aumentos de dosis no se deben realizar con una frecuencia superior a las 4 semanas. Las disminuciones de dosis en función de la pérdida de peso se pueden realizar semanalmente.

Existe riesgo de hipoglucemia en los pacientes tratados con Myalept sometidos a un tratamiento antidiabético. Podría ser necesario realizar grandes reducciones de dosis de un 50 % o más de los niveles basales requeridos de insulina en las fases iniciales del tratamiento. Una vez que los niveles requeridos de insulina se hayan establecido, también podría resultar necesario realizar ajustes de dosis de otros tratamientos antidiabéticos en algunos pacientes para minimizar el riesgo de sufrir hipoglucemias.

Interrupción en pacientes con riesgo de sufrir pancreatitis

Cuando el tratamiento con Myalept se interrumpa en pacientes con factores de riesgo para pancreatitis (p. ej., antecedentes de pancreatitis, hipertrigliceridemia grave), se recomienda reducir la dosis de forma progresiva durante un periodo de dos semanas junto con una dieta baja en grasas. Durante esta reducción progresiva, controle los niveles de triglicéridos y considere iniciar o ajustar la dosis de medicamentos hipolipemiantes, según sea necesario. Si aparecen signos y/o síntomas compatibles con pancreatitis, se debe realizar una evaluación clínica adecuada.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis, esta dosis debe administrarse cuando se de cuenta del olvido y la pauta posológica normal se debe retomar al día siguiente.

Poblaciones especiales

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con metreleptina no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a la de los pacientes jóvenes. En general, la selección y modificación de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe hacer con cautela, aunque no se recomienda un ajuste específico de la dosis.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado la metreleptina en pacientes con la función hepática o renal alterada. No se pueden realizar recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

No se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de la metreleptina en niños de 0 a 2 años con lipodistrofia generalizada y niños de 0 a 12 años con lipodistrofia parcial. Se dispone de muy pocos datos de niños, en especial de niños menores de 6 años, con lipodistrofia generalizada.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Los profesionales sanitarios deben proporcionar formación a los pacientes y cuidadores sobre la reconstitución del producto y la técnica de inyección subcutánea adecuada con el objetivo de evitar la inyección intramuscular en pacientes con poco tejido adiposo subcutáneo.

Los pacientes y/o cuidadores deben preparar y administrar la primera dosis del medicamento bajo supervisión de un profesional sanitario cualificado.

La inyección debe administrarse a la misma hora todos los días. Se puede administrar en cualquier momento del día, sin importar el horario de las comidas.

La solución reconstituida debe inyectarse en el tejido del abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se recomienda que los pacientes usen lugares de inyección diferentes cada día cuando se inyecten en la misma zona. Las dosis que superen 1 ml se podrán administrar en dos inyecciones (la dosis diaria total dividida por igual) para minimizar las posibles molestias ocasionadas en el lugar de inyección por el volumen

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de ésta. Al dividir la dosis por su volumen, se pueden administrar las dosis, una después de la otra, en diferentes zonas de inyección.

Al prescribir pequeñas dosis/volumenes (p. ej., en el caso de niños), los viales se mantendrán prácticamente llenos con el producto tras la extracción de la dosis requerida. El producto reconstituido restante se debe descartar tras su uso.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, y la información destinada a los pacientes incluida en el prospecto.

Tabla 2 Cálculo de la dosis

| Peso y sexo | Cálculo de la dosis inicial |
|--|---|
| Dosis única diaria para hombres y mujeres con un peso ≤ 40 kg | $\text{Peso (kg)} \times 0,06 \text{ mg/kg} = \text{Dosis inicial diaria e individual para el paciente en mg}$ $\text{Peso (kg)} \times 0,012 \text{ ml/kg} = \text{Volumen inicial diario y específico para inyectar al paciente en ml}$ Ejemplo: Un paciente de 25 kg inicia con una dosis de 0,06 mg/kg de Myalept. Dosis específica para el paciente = 1,5 mg Un paciente de 25 kg inicia con una dosis de 0,012 ml/kg = 0,3 ml de solución inyectable de Myalept |
| Dosis única diaria para hombres con un peso >40 kg | Dosis única diaria, individual para el paciente en mg = 2,5 mg Cantidad de dosis única diaria a inyectarse = 0,5 ml |
| Dosis única diaria para mujeres con un peso >40 kg | Dosis única diaria, individual para el paciente en mg = 5 mg Cantidad de dosis única diaria a inyectarse = 1 ml |

Tabla 3 Jeringa necesaria para la reconstitución de Myalept con agua para preparaciones inyectables

| Jeringa | Longitud y calibre de la aguja |
|---------|--------------------------------|
| 3,0 ml | Calibre 21 Aguja de 40 mm |

Tabla 4 Jeringa de administración necesaria por dosis de Myalept

| Jeringa | Longitud y calibre de la aguja | Intervalo de dosis de Myalept que debe administrarse |
|---------|--------------------------------|--|
| | | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|--|------------------------------|--|
| Jeringa de insulina de 100 U de 0,3 ml | Calibre 30 Aguja de 8 mm | Para dosis de un: Volumen diario $\leq 1,5$ mg/ $\leq 0,3$ ml |
| 1,0 ml | Calibre 30 Aguja de 13 mm | Para dosis de un: Volumen diario $> 1,55$ mg/ $0,3$ - 1,0 ml |
| 2,5 ml | Calibre 30 Aguja de 13 mm | Para dosis de un: Volumen diario > 510 mg/ $> 1,0$ ml |

Para calcular la dosis en pacientes que pesen menos de 40 kg, se debe utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento; para los pacientes que pesen menos o igual a 25 kg, consultar la Tabla 5 para ver la dosis inicial.

Tabla 5 Tabla de conversión para la jeringa de insulina de 100 U de 0,3 ml

| Peso del niño | Dosis de Myalept | Cantidad real de la solución* | Cantidad de solución redondeada | Volumen de medida de "unidad" en jeringa de 0,3 ml para inyectarse |
|---------------|------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
| 9 kg | 0,54 mg | 0,108 ml | 0,10 ml | 10 |
| 10 kg | 0,60 mg | 0,120 ml | 0,12 ml | 12 |
| 11 kg | 0,66 mg | 0,132 ml | 0,13 ml | 13 |
| 12 kg | 0,72 mg | 0,144 ml | 0,14 ml | 14 |
| 13 kg | 0,78 mg | 0,156 ml | 0,15 ml | 15 |
| 14 kg | 0,84 mg | 0,168 ml | 0,16 ml | 16 |
| 15 kg | 0,90 mg | 0,180 ml | 0,18 ml | 18 |
| 16 kg | 0,96 mg | 0,192 ml | 0,19 ml | 19 |
| 17 kg | 1,02 mg | 0,204 ml | 0,20 ml | 20 |
| 18 kg | 1,08 mg | 0,216 ml | 0,21 ml | 21 |
| 19 kg | 1,14 mg | 0,228 ml | 0,22 ml | 22 |
| 20 kg | 1,20 mg | 0,240 ml | 0,24 ml | 24 |
| 21 kg | 1,26 mg | 0,252 ml | 0,25 ml | 25 |
| 22 kg | 1,32 mg | 0,264 ml | 0,26 ml | 26 |
| 23 kg | 1,38 mg | 0,276 ml | 0,27 ml | 27 |
| 24 kg | 1,44 mg | 0,288 ml | 0,28 ml | 28 |
| 25 kg | 1,50 mg | 0,300 ml | 0,30 ml | 30 |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



*Nota: La dosis inicial y los incrementos de esta deben redondearse a la baja hasta el valor de 0,01 ml más cercano

La dosis diaria única de Myalept puede aumentarse por incrementos, tal y como se muestra en la Tabla 6, hasta alcanzar la dosis diaria máxima.

Tabla 6 Cálculo de ajustes de dosis

| Ajustar la dosis de la siguiente manera (si es necesario) | Actuación |
|---|--|
| Hombre y mujeres ≤40 kg | <p>Peso (kg) x 0,02 mg/kg = cantidad de ajuste de dosis en mg</p> <p>Ejemplo: un paciente de 15 kg empieza con una dosis de 0,06 mg/kg de Myalept. La dosis individual para el paciente = 0,9 mg. Un incremento de dosis de 0,02 mg/kg aumenta la dosis diaria a 0,08 mg/kg = 1,2 mg. El volumen diario total a inyectarse es la dosis total en mg/5, en este caso serían 1,2 mg/5 = 0,24 ml, que equivale a 24 unidades en la jeringa de insulina de 0,3 ml.</p> |
| Hombre y mujeres >40 kg | <p>En el caso de los pacientes que pesen más de 40 kg, un ajuste creciente de la dosis diaria sería un volumen de inyección de 1,25 mg o 0,25 ml.</p> <p>El volumen diario total a inyectarse es la dosis total en mg/5.</p> <p>Ejemplo: un paciente varón comienza con una dosis diaria de 2,5 mg/kg de Myalept. Un incremento de la dosis de 1,25 mg aumenta la dosis diaria a 3,75 mg. El volumen diario total a inyectarse es 3,75 mg/5 = 0,75 ml.</p> <p>La dosis diaria máxima para hombre y mujeres es un volumen de inyección de 10 mg o 2 ml.</p> |

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión v.1.0_Nov2018
- Información para prescribir versión v.1.0_Nov2018

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

- **Allegar información con mayor tiempo de seguimiento dado que los datos allegados corresponden a una valoración de 12 meses, teniendo en cuenta que hay información disponible.**
- **Aclarar el efecto de los anticuerpos neutralizantes reportados sobre la seguridad y eficacia del producto.**
- **Allegar un análisis del impacto del abandono de los participantes con lipodistrofia parcial sobre los resultados de seguridad y eficacia en el contexto de la indicación solicitada.**
- **Explicar la relación del producto con la aparición de linfoma T.**

En cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se detallaran en el acto administrativo.

3.1.2.3 TAKHZYRO® 300 mg solución para inyección.

Expediente : 20154566
Radicado : 20181239416
Fecha : 21/11/2018
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
Fabricante : Catalent Indiana, LLC (anteriormente llamado Cook Pharmica LLC)

Composición:
Cada vial contiene 300 mg de lanadelumab

Forma farmacéutica:
Solución para inyección

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones

Takhzyro está indicado en la profilaxis para la prevención habitual de ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes mayores de 12 años

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, deben registrarse cuidadosamente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad. En caso de una reacción de hipersensibilidad grave, la administración de Takhzyro deberá interrumpirse de inmediato e iniciar el tratamiento adecuado.

General

Takhzyro no está destinado para el tratamiento de los ataques agudos de AEH. En caso de un ataque de AEH por disrupción deberá iniciarse tratamiento individualizado con una medicación de rescate aprobada.

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de lanadelumab en pacientes de AEH con actividad normal del C1-INH.

Interferencia con pruebas de coagulación

El lanadelumab puede aumentar el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) debido a una interacción del lanadelumab con el ensayo de aPTT. Los reactivos empleados en la prueba de laboratorio de aPTT inician la vía intrínseca de la coagulación a través de la activación de la calicreína plasmática en el sistema de contacto. La inhibición de la calicreína plasmática por el lanadelumab puede aumentar aPTT en este ensayo. Ninguno de los aumentos del aPTT en pacientes tratados con Takhzyro se asociaron con eventos adversos de sangrado anormal. No hubo

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diferencias en la proporción internacional normalizada (INR) entre grupos de tratamiento.

Contenido de sodio

Este producto medicinal contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, está esencialmente 'libre de sodio'

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa observada con mayor frecuencia (52.4%) asociada con TAKHZYRO fueron reacciones en el sitio de inyección (RSI) incluidos dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección y equimosis en el sitio de inyección. De estas RSI, 97% fueron de intensidad leve, 90% se resolvieron al cabo de un día después de la aparición con una mediana de la duración de 6 minutos.

Se observó reacción de hipersensibilidad (prurito, molestia y hormigueo leve y moderado de la lengua) (1,2%), ver la Sección 4.4.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 resume las reacciones adversas observadas en el estudio HELP que incluyó 84 sujetos con AEH, quienes recibieron por lo menos una dosis de TAKHZYRO.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se define con la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$).

Tabla 1: Reacciones adversas informadas con lanadelumab

| Clase de sistema orgánico | Reacción medicamentosa adversa | Frecuencia |
|-------------------------------------|--------------------------------|------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad* | Frecuente |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|--|--|---------------|
| Trastornos del sistema nervioso | Mareo | Frecuente |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Erupción maculopapular | Frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Mialgia | Frecuente |
| Trastornos generales y problemas del sitio de administración | Reacciones en el sitio de inyección** | Muy frecuente |
| Investigaciones | Aumento de la alanina aminotransferasa | Frecuente |
| | Aumento de la aspartato aminotransferasa | Frecuente |

*La hipersensibilidad incluye: prurito, molestia y hormigueo de la lengua.

**Las reacciones en el sitio de inyección incluyen: dolor, eritema, equimosis, molestia, hematoma, hemorragia, prurito, hinchazón, induración, parestesia, reacción, calor, edema y erupción.

Población pediátrica

La seguridad de Takhzyro fue evaluada en un subgrupo de 23 sujetos de 12 a <18 años. Los resultados del análisis por subgrupos concordaron con los resultados generales del estudio para todos los sujetos.

Inmunogenicidad

El tratamiento con lanadelumab ha sido asociado con el desarrollo de anticuerpos contra el medicamento surgidos del tratamiento (ADA) en 11,9% (10/84) de los sujetos. Todos los títulos de anticuerpos fueron bajos. La respuesta de ADA fue transitoria en 20% (2/10) de los sujetos con ADA positivos. El 2,4% (2/84) de los sujetos tratados con lanadelumab dio positivo en la prueba de anticuerpos neutralizantes.

El desarrollo de ADA incluidos los anticuerpos neutralizantes contra Takhzyro no pareció afectar adversamente los perfiles de farmacocinética (FC) y farmacodinamia (FD) o la respuesta clínica.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal es importante. Permite el monitoreo continuado del balance riesgo/beneficio del producto medicinal. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica. Según las características de lanadelumab, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos administrados conjuntamente.

Como es de esperar, el uso concomitante de la medicación de rescate inhibidor de la C1 esterasa da lugar a un efecto aditivo sobre la respuesta al lanadelumab-cHMWK sobre la base del mecanismo de acción (MDA) del lanadelumab y el inhibidor de la C1 esterasa

Vía de administración:

Takhzyro está destinado exclusivamente a administración subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Este producto medicinal debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con angioedema hereditario (AEH).

Posología

La dosis inicial recomendada es de 300 mg de lanadelumab cada 2 semanas. En pacientes que permanecen estables libres de ataques mientras reciben tratamiento, se puede considerar una reducción de la dosis de 300 mg de lanadelumab cada 4 semanas, especialmente en pacientes con bajo peso.

Takhzyro no está destinado al tratamiento de los ataques agudos de AEH.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Takhzyro, debe indicarse al paciente que se administre la dosis lo más pronto posible dejando por lo menos 10 días entre dosis.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Ancianos

No es de esperar que la edad afecte la exposición al lanadelumab. No se requiere ajuste de la dosis para pacientes por encima de los 65 años.

Deterioro de la función hepática

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con deterioro de la función hepática. No es de esperar que el deterioro de la función hepática afecte la exposición al lanadelumab. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática.

Deterioro de la función renal

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con deterioro grave de la función renal. No es de esperar que el deterioro de la función renal afecte la exposición al lanadelumab o el perfil de seguridad. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad o la eficacia de Takhzyro en niños menores de 12 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Takhzyro está destinado exclusivamente a administración subcutánea (SC).

Cada vial de Takhzyro está destinado a un solo uso.

La inyección debe restringirse a los sitios de inyección recomendados: el abdomen, los muslos, y la cara externa del brazo. Se recomienda rotar el sitio de inyección.

Takhzyro puede ser administrado por el mismo paciente o por un cuidador solo después de recibir entrenamiento en la técnica de inyección SC por un profesional de la salud.

Acta No. 02 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 / 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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1.0 de Noviembre de 2018
- Información para prescribir versión 1.0 de Noviembre de 2018
- Declaración sucinta versión 1.0 de Noviembre de 2018
- Protección de Información No Divulgada Decreto 2085

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

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar las indicaciones de la siguiente manera, de acuerdo a los estudios clínicos:

Indicaciones: Takhzyro está indicado para la prevención habitual de ataques recurrentes frecuentes o graves de angioedema hereditario (AEH) tipo I o II en pacientes mayores de 12 años.

La Sala considera que en cuanto a la información de plan de gestión del riesgo, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.1.2.4 EMGALITY

Expediente : 20155001
Radicado : 20181246158
Fecha : 30/11/2018
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Acta No. 02 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

Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición:

Cada jeringa prellenada o inyector (dispositivo) prellenado contiene 120mg de Galcanezumab

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable

Indicaciones:

Emgality 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:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar con claridad el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los estudios clínicos. No hay datos de seguridad disponibles en estos pacientes.

Hipersensibilidad grave

Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir la administración de EMGALITY e iniciar tratamiento apropiado.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 120 mg por lo que se considera esencialmente "libre de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de Emgality en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Se sabe que la

Acta No. 02 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





inmunoglobulina humana (IgG) atraviesa la barrera placentaria. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Emgality durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si galcanezumab se excreta en la leche materna. Se sabe que la IgG humana se excreta en la leche materna durante los primeros días después del parto, y que se disminuye a concentraciones bajas poco después; por consiguiente, no se puede descartar un riesgo para los lactantes amamantados durante este corto período de tiempo. Posteriormente, se podría considerar el uso de Emgality durante la lactancia solo si fuera clínicamente necesario.

Fertilidad

No ha evaluado el efecto de galcanezumab sobre la fertilidad humana. Los estudios de fertilidad en animales no muestran efectos perjudiciales sobre la fertilidad en machos y hembras.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas La influencia de Emgality sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir vértigo tras la administración de Emgality.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Más de 2.500 pacientes fueron expuestos a galcanezumab en estudios clínicos de profilaxis de migraña. En los estudios fase 3 controlados con placebo, más de 1.400 pacientes fueron expuestos a galcanezumab durante la fase doble ciego del tratamiento. 279 pacientes fueron expuestos durante 12 meses.

Las reacciones adversas notificadas para 120 mg y 240 mg fueron dolor en el sitio de la inyección (10,1% / 11,6%), reacciones en el sitio de la inyección (9,9% / 14,5%), vértigo (0,7% / 1,2%), estreñimiento (1,0% / 1,5%), prurito (0,7% / 1,2%) y urticaria (0,3% / 0,1%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve a moderada. Menos del 2,5% de los pacientes en estos estudios los abandonarían debido a reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

Tabla 3 Listado de Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estimación de la frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

| Clasificación de Órganos y Sistema | de del | Muy Frecuentes | Frecuentes | Poco Frecuentes |
|---|--------|----------------------|---------------|-----------------|
| Trastornos del Oído y del Laberinto | del | | Vértigo | |
| Trastornos Gastrointestinales | | | Estreñimiento | |
| Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo | | | Prurito | Urticaria |
| Trastornos Generales | | Dolor en el sitio de | | |

a Los términos notificados de forma más frecuente ($\geq 1\%$) fueron: Reacción en el sitio de inyección, Eritema en el sitio de inyección, Prurito en el sitio de inyección, Hematoma en el sitio de inyección, Hinchazón en el sitio de inyección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones o Dolor en el Sitio de Inyección

La mayoría de los acontecimientos relacionados con el sitio de inyección fueron de leves a moderados y menos del 0,5% de los pacientes expuestos a EMGALITY durante los estudios de fase 3 abandonaron el tratamiento debido a una reacción en el sitio de inyección. La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección se notificaron en el plazo de 1 día y se resolvieron en una media de 5 días. En el 86% de los pacientes que notificaron dolor en el sitio de la inyección, el acontecimiento se produjo en 1 hora tras la inyección y se resolvió en una media de 1 día. Un uno por ciento de los pacientes expuestos a EMGALITY durante los estudios de fase 3 experimentó dolor intenso en el sitio de inyección.

Urticaria

Si bien la urticaria es poco frecuente, se han notificado casos de urticaria intensa en los estudios clínicos con galcanezumab.

Inmunogenicidad

La incidencia de formación de anticuerpos antifármacos durante la fase de tratamiento doble ciego en los estudios clínicos fue del 4,8% en los pacientes que recibieron

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



galcanezumab una vez al mes (todos menos uno de ellos, tenían actividad neutralizante in vitro).

A los 12 meses de tratamiento, hasta el 12,5% de los pacientes tratados con galcanezumab desarrollaron anticuerpos antifármacos, la mayoría de los cuales presentaron títulos bajos y dieron positivo en actividad neutralizante in vitro. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antifármacos no afectó a la farmacocinética, la eficacia o la seguridad de galcanezumab.

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.

Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción con medicamentos. Basados en las características de galcanezumab, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

Posología

La dosis recomendada es de 120 mg de galcanezumab inyectado por vía subcutánea una vez al mes, con una dosis de carga de 240 mg como dosis inicial.

Se debe instruir a los pacientes para en casos de olvido de una dosis se inyecten la dosis olvidada lo antes posible y después reanuden la dosificación mensual.

El beneficio del tratamiento se debe evaluar en un plazo de 3 meses después de iniciar el tratamiento. Cualquier decisión posterior para continuar el tratamiento se debe tomar de manera individual para cada paciente. A partir de entonces se recomienda evaluar de manera regular la necesidad de continuar con el tratamiento.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Emgality no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada. No se requiere ajuste de dosis ya que la farmacocinética de galcanezumab no se ve afectada por la edad.

Insuficiencia renal / Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Emgality en niños de 6 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de Emgality en niños menores de 6 años para la prevención de la migraña no es relevante.

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.
- Inseto versión CDS13SEP17 PTC v 5.0 (30Oct18)
- Información para prescribir CDS13SEP17 PTC v 5.0 (30Oct18)
- Manual de usuario para Autoinyector versión PTC v 3.0 (15Nov18)
- Manual de usuario para Jeringa

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:

1. **Allegar estudios clínicos o justificación de la no presentación de estudios con comparador activo, a más largo plazo y con mayor casuística teniendo en cuenta que existen múltiples alternativas disponibles y dado el uso crónico que se proyecta para este medicamento.**

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala llama la atención sobre realizar estudios clínicos con placebo en condiciones médicas no desatendidas.

- 2. Indicar la proporción de pacientes que tuvieron fracaso terapéutico antes del ingreso a los estudios, especificando los criterios para definirlo.**
- 3. Presentar información estratificada de los participantes en los estudios de acuerdo al número de terapias profilácticas previas al inicio del estudio indicando el tipo de medicamentos y la duración en cada una de ellas y los resultados para cada uno de los subgrupos.**
- 4. Allegar información estratificada con respecto al uso concomitante de otros medicamentos profilácticos para la migraña como propanolol y topiramato, cuando estos fueron permitidos (Estudio REGAIN).**
- 5. Allegar los resultados estratificados con base en el número de días de migraña en la línea de base tanto para la episódica como la crónica.**
- 6. Presentar el análisis de los riesgos identificados y potenciales derivados de la farmacodinamia del principio activo principalmente relacionado con la calcitonina.**

La Sala considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

En cuanto a la información de plan de gestión del riesgo, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.1.2.5 TECENTRIQ®

Expediente : 20145962
Radicado : 20181109764 / 20181258459
Fecha : 14/12/2018
Interesado : Productos Roche S.A
Fabricante : Roche Diagnostics GmbH

Composición: Cada mL contiene 60mg de Atezolizumab

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

1. Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.
2. Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq

Contraindicaciones:

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. En caso de neumonitis de grado 2 se suspenderá la administración de Tecentriq y se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá permanentemente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

El tratamiento con Tecentriq se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente. Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de ≥ 4 deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides i.v. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Pueden recibir Tecentriq los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq y se instaurará tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq y se iniciará tratamiento con un fármaco antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y haya mejorado la función tiroidea. En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas, si se ha reducido la dosis de corticosteroides hasta ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente y si el paciente se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo).

Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas $>250-500$ mg/dl), se suspenderá la administración de Tecentriq. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

Meningoencefalitis inmunomediada.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes.

Neuropatías inmunomediadas: Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado ≥ 3 (>2 veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si las concentraciones séricas de amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

Toxicidad embrionofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal. Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La caracterización de la seguridad de Tecentriq se basa en los datos combinados de 1547 pacientes con carcinoma urotelial y pacientes con CPNM, con datos de apoyo de la exposición acumulada de 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos en múltiples tipos de tumores. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq, tanto durante el tratamiento como en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en ensayos clínicos.



| Reacción adversa (MedDRA) | Tecentriq | | | |
|---|----------------------|---------------|-------------|-------------------------|
| Clase de órganos y sistemas | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) | Categoría de frecuencia |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | |
| Trombocitopenia | 37 (2,4 %) | 8 (0,5 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Trastornos endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo ^a | 54 (3,5 %) | 4 (0,3 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Hipertiroidismo ^b | 12 (0,8 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Insuficiencia suprarrenal | 2 (0,1 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Diabetes mellitus ^c | 3 (0,2 %) | 3 (0,2 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 272 (17,6 %) | 13 (0,8 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Disfagia | 41 (2,7 %) | 8 (0,5 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Colitis ^d | 14 (0,9 %) | 6 (0,4 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Náuseas | 347 (22,4 %) | 22 (1,4 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Vómitos | 221 (14,3 %) | 15 (1,0 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Dolor abdominal | 124 (8,0 %) | 16 (1,0 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Pancreatitis ^e | 2 (0,1 %) | 2 (0,1 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacción adversa (MedDRA) | Tecentriq | | | Categoría de frecuencia |
|--|-------------------------------|------------------|----------------|-------------------------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) | |
| Clase de órganos y sistemas | | | | |
| Concentración de amilasa elevada | 2 (0,1 %) | 1 (<0,1 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Concentración de lipasa elevada | 3 (0,2 %) | 2 (0,1 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | | | | |
| Escalofríos | 94 (6,1 %) | 2 (0,1 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Fatiga | 555 (35,9 %) | 48 (3,1 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Astenia | 160 (10,3 %) | 16 (1,0 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Enfermedad de tipo gripal | 82 (5,3 %) | 0 (0,0 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Pirexia | 264 (17,1 %) | 9 (0,6 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Reacción relacionada con la infusión | 20 (1,3 %) | 4 (0,3 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Trastornos hepato biliares | | | | |
| Concentración de ALT elevada | 61 (3,9 %) | 16 (1,0 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Concentración de AST elevada | 66 (4,3 %) | 18 (1,2 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Hepatitis ^f | 4 (0,3 %) | 3 (0,2 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Trastornos del sistema inmunitario | | | | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacción adversa (MedDRA) | Tecentriq | | | |
|--|----------------------|---------------|-------------|-------------------------|
| Clase de órganos y sistemas | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) | Categoría de frecuencia |
| Hipersensibilidad | 19 (1,2 %) | 1 (<0,1 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 374 (24,2 %) | 17 (1,1 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Hipopotasemia | 71 (4,6 %) | 17 (1,1 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Hiponatremia | 71 (4,6 %) | 42 (2,7 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Artralgia | 194 (12,5 %) | 11 (0,7 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Dolor musculoesquelético | 97 (6,3 %) | 5 (0,3 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Síndrome de Guillain-Barré | 1 (<0,1 %) | 1 (<0,1 %) | 0 (0 %) | Rara |
| Encefalitis no infecciosa ^g | 1 (<0,1 %) | 1 (<0,1 %) | 0 (0 %) | Rara |
| Meningitis no infecciosa ^h | - | - | - | Rara |
| Síndrome miasténico ^h | - | - | - | Rara |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Disnea | 317 (20,5 %) | 61 (3,9 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Hipoxia | 38 | 17 | 0 (0 %) | Frecuente |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacción adversa (MedDRA) | Tecentriq | | | Categoría de frecuencia |
|---|-------------------------------|------------------|----------------|-------------------------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) | |
| | (2,5 %) | (1,1 %) | | |
| Congestión nasal | 38 (2,5 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Neumonitis ⁱ | 47 (3,0 %) | 15 (1,0 %) | 1 (<0,1 %) | Frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Exantema ^j | 254 (16,4 %) | 7 (0,5 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Prurito | 168 (10,9 %) | 1 (<0,1 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Trastornos vasculares | | | | |
| Hipotensión | 54 (3,5 %) | 12 (0,8 %) | 0 (0 %) | Frecuente |

^a Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotrópica) elevada, mixedema, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

^b Incluye notificaciones de hipertiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotrópica) elevada, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

^c Incluye notificaciones de diabetes mellitus y diabetes mellitus de tipo 1.

^d Incluye notificaciones de colitis y colitis microscópica.

^e Incluye notificaciones de pancreatitis y pancreatitis aguda.

^f Incluye notificaciones de hepatitis autoinmunitaria y hepatitis.

^g Incluye notificaciones de encefalitis.

^h Basada en la exposición acumulada de aproximadamente 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos.

ⁱ Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

^j Incluye notificaciones de exantema maculo papuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, exantema papuloso, exantema maculoso, dermatitis, exantema eritematoso, acné, exfoliación cutánea, úlcera cutánea, dermatitis seborreica, eritema multiforme, dermatitis

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ampollosa, exantema generalizado, toxicidad cutánea, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmo plantar, exantema papuloescamoso, erupción cutánea tóxica, eritema palpebral, exantema palpebral, foliculitis, forúnculo, exantema

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis se registró en el 3,0 % (47/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. De los 47 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,9 meses (intervalo: de 3 días a 18,7 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 días a 12,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 6 (0,4 %) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6 % (24/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,1 meses (intervalo: de 9 días a 7,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,2 meses (intervalo: de 21 días a 1,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Colitis inmunomediada

La colitis se registró en el 1,0% (15/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,7 meses (intervalo: de 15 días a 7,3 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 6 días a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 3 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Endocrinopatías inmunomediadas.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El hipotiroidismo se registró en el 3,6% (56/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,8 meses (intervalo: de 15 días a 11,3 meses). El hipertiroidismo se registró en el 0,8% (13/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,5 meses (intervalo: de 21 días a 9,1 meses). La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento en 2 pacientes fue de 3 días y de 5,2 meses. Fue preciso administrar corticosteroides a ambos pacientes.

La diabetes mellitus se registró en el 0,3% (5/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,6-6,5 meses. La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1%) paciente.

Meningoencefalitis inmunomediada

La encefalitis se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. Fue preciso administrar corticosteroides para tratar este evento. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 16 días y su duración fue de 13 días.

Neuropatías inmunomediadas

El síndrome de Guillain-Barré se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 8,1 meses y su duración fue de 1,2 meses. En este paciente se suspendió el tratamiento con Tecentriq debido al síndrome de Guillain-Barré.

Pancreatitis inmunomediada

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,5 % (7/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,6 meses (intervalo: de 8 días a 10,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,8 meses (intervalo: de 3 días a 5,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística).

Interacciones:

Acta No. 02 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

No se han realizado con el atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas

Vía de administración:
Infusión intravenosa (I.V.)

Dosificación y Grupo etario:
Información general

Tecentriq® se administrará en infusión I.V. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

La sustitución por cualquiera otra biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Consúltese en el apartado de Advertencias y precauciones generales el tratamiento de las siguientes afecciones:

- Neumonitis inmunomediada
- Hepatitis inmunomediada
- Colitis inmunomediada
- Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 1) inmunomediadas
- Meningoencefalitis inmunomediada

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Neuropatías (síndrome miasténico o miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré) inmunomediadas
- Pancreatitis inmunomediada

Tabla 2. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas

| Reacción adversa | Gravedad | Modificación del tratamiento |
|--|-------------|---|
| <i>Reacciones relacionadas con la infusión</i> | Grado 1 | Reduzca la velocidad de infusión a la mitad. Cuando se haya resuelto el evento, espere 30 minutos mientras aplica la infusión a la velocidad reducida. Si el paciente la tolera, puede aumentarse la velocidad de infusión hasta alcanzar la velocidad original. |
| | Grado 2 | Suspenda la administración de Tecentriq. Reanude la infusión, con una velocidad que sea la mitad de la original, únicamente después de que se hayan resuelto los síntomas. |
| | Grado 3 o 4 | Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq. |
| <i>Exantema (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos)</i> | Grado 3 | Suspenda la administración de Tecentriq. El tratamiento puede reanudarse cuando se haya resuelto el |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacción adversa | Gravedad | Modificación del tratamiento |
|------------------|----------|--|
| | | exantema y se haya reducido la dosis de corticosteroides a ≤ 10 mg de prednisona al día por vía oral (o la dosis equivalente de otro corticosteroide) |
| | Grado 4 | Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq. |

Pautas posológicas especiales

Niños

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

Ancianos

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

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. 2018014688 emitido mediante Acta No. 11 de 2018, numeral 3.2.1.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 11 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 60 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

1. Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.
2. Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq

Contraindicaciones:

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. En caso de neumonitis de grado 2 se suspenderá la administración de Tecentriq y se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá permanentemente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

El tratamiento con Tecentriq se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente. Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

Colitis inmunomediada

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de ≥ 4 deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides i.v. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Pueden recibir Tecentriq los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq y se instaurará tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq y se iniciará tratamiento con un fármaco antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y haya mejorado la función tiroidea. En caso de insuficiencia

Acta No. 02 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas, si se ha reducido la dosis de corticosteroides hasta ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente y si el paciente se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo).

Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas $>250-500$ mg/dl), se suspenderá la administración de Tecentriq. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

Meningoencefalitis inmunomediada.

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes.

Neuropatías inmunomediadas: Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticosteroides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado ≥ 3 (>2 veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si las concentraciones séricas de amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

Toxicidad embriofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal. Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.

Reacciones adversas:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ensayos clínicos

La caracterización de la seguridad de Tecentriq se basa en los datos combinados de 1547 pacientes con carcinoma urotelial y pacientes con CPNM, con datos de apoyo de la exposición acumulada de 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos en múltiples tipos de tumores. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq, tanto durante el tratamiento como en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en ensayos clínicos.

| Reacción adversa (MedDRA) | Tecentriq | | | |
|--|----------------------|---------------|-------------|-------------------------|
| Clase de órganos y sistemas | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) | Categoría de frecuencia |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | |
| Trombocitopenia | 37 (2,4 %) | 8 (0,5 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Trastornos endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo ^a | 54 (3,5 %) | 4 (0,3 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Hipertiroidismo ^b | 12 (0,8 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Insuficiencia suprarrenal | 2 (0,1 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Diabetes mellitus ^c | 3 (0,2 %) | 3 (0,2 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacción adversa (MedDRA) | Tecentriq | | | Categoría de frecuencia |
|---|-------------------------------|------------------|----------------|-------------------------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) | |
| Diarrea | 272 (17,6 %) | 13 (0,8 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Disfagia | 41 (2,7 %) | 8 (0,5 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Colitis ^d | 14 (0,9 %) | 6 (0,4 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Náuseas | 347 (22,4 %) | 22 (1,4 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Vómitos | 221 (14,3 %) | 15 (1,0 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Dolor abdominal | 124 (8,0 %) | 16 (1,0 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Pancreatitis ^e | 2 (0,1 %) | 2 (0,1 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Concentración de amilasa elevada | 2 (0,1 %) | 1 (<0,1 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Concentración de lipasa elevada | 3 (0,2 %) | 2 (0,1 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | | | | |
| Escalofríos | 94 (6,1 %) | 2 (0,1 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Fatiga | 555 (35,9 %) | 48 (3,1 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Astenia | 160 (10,3 %) | 16 (1,0 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Enfermedad de tipo gripal | 82 (5,3 %) | 0 (0,0 %) | 0 (0 %) | Frecuente |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacción adversa (MedDRA) | Tecentriq | | | |
|---|----------------------|---------------|-------------|-------------------------|
| Clase de órganos y sistemas | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) | Categoría de frecuencia |
| Pirexia | 264 (17,1 %) | 9 (0,6 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Reacción relacionada con la infusión | 20 (1,3 %) | 4 (0,3 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Trastornos hepatobiliares | | | | |
| Concentración de ALT elevada | 61 (3,9 %) | 16 (1,0 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Concentración de AST elevada | 66 (4,3 %) | 18 (1,2 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Hepatitis ^f | 4 (0,3 %) | 3 (0,2 %) | 0 (0 %) | Poco frecuente |
| Trastornos del sistema inmunitario | | | | |
| Hipersensibilidad | 19 (1,2 %) | 1 (<0,1 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 374 (24,2 %) | 17 (1,1 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Hipopotasemia | 71 (4,6 %) | 17 (1,1 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Hiponatremia | 71 (4,6 %) | 42 (2,7 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Artralgia | 194 (12,5 %) | 11 (0,7 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Dolor musculoesquelético | 97 (6,3 %) | 5 (0,3 %) | 0 (0 %) | Frecuente |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacción adversa (MedDRA) | Tecentriq | | | Categoría de frecuencia |
|--|-------------------------------|------------------|----------------|-------------------------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) | |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Síndrome de Guillain-Barré | 1 (<0,1 %) | 1 (<0,1 %) | 0 (0 %) | Rara |
| Encefalitis no infecciosa ^g | 1 (<0,1 %) | 1 (<0,1 %) | 0 (0 %) | Rara |
| Meningitis no infecciosa ^h | - | - | - | Rara |
| Síndrome miasténico ^h | - | - | - | Rara |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Disnea | 317 (20,5 %) | 61 (3,9 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Hipoxia | 38 (2,5 %) | 17 (1,1 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Congestión nasal | 38 (2,5 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | Frecuente |
| Neumonitis ⁱ | 47 (3,0 %) | 15 (1,0 %) | 1 (<0,1 %) | Frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Exantema ^j | 254 (16,4 %) | 7 (0,5 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Prurito | 168 (10,9 %) | 1 (<0,1 %) | 0 (0 %) | Muy frecuente |
| Trastornos vasculares | | | | |
| Hipotensión | 54 (3,5 %) | 12 (0,8 %) | 0 (0 %) | Frecuente |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ^a Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, mixedema, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.
- ^b Incluye notificaciones de hipertiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.
- ^c Incluye notificaciones de diabetes mellitus y diabetes mellitus de tipo 1.
- ^d Incluye notificaciones de colitis y colitis microscópica.
- ^e Incluye notificaciones de pancreatitis y pancreatitis aguda.
- ^f Incluye notificaciones de hepatitis autoinmunitaria y hepatitis.
- ^g Incluye notificaciones de encefalitis.
- ^h Basada en la exposición acumulada de aproximadamente 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos.
- ⁱ Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.
- ^j Incluye notificaciones de exantema maculo papuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, exantema papuloso, exantema maculoso, dermatitis, exantema eritematoso, acné, exfoliación cutánea, úlcera cutánea, dermatitis seborreica, eritema multiforme, dermatitis ampollosa, exantema generalizado, toxicidad cutánea, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmo plantar, exantema papuloescamoso, erupción cutánea tóxica, eritema palpebral, exantema palpebral, foliculitis, forúnculo, exantema

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis se registró en el 3,0 % (47/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. De los 47 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,9 meses (intervalo: de 3 días a 18,7 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 días a 12,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 6 (0,4 %) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6 % (24/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,1 meses (intervalo: de 9 días a 7,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,2 meses (intervalo: de 21 días a 1,9+ meses; + indica un valor sometido a censura

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estadística). La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Colitis inmunomediada

La colitis se registró en el 1,0% (15/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,7 meses (intervalo: de 15 días a 7,3 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 6 días a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 3 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Endocrinopatías inmunomediadas.

El hipotiroidismo se registró en el 3,6% (56/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,8 meses (intervalo: de 15 días a 11,3 meses). El hipertiroidismo se registró en el 0,8% (13/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,5 meses (intervalo: de 21 días a 9,1 meses). La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento en 2 pacientes fue de 3 días y de 5,2 meses. Fue preciso administrar corticosteroides a ambos pacientes.

La diabetes mellitus se registró en el 0,3% (5/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,6-6,5 meses. La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1%) paciente.

Meningoencefalitis inmunomediada

La encefalitis se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. Fue preciso administrar corticosteroides para tratar este evento. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 16 días y su duración fue de 13 días.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neuropatías inmunomediadas

El síndrome de Guillain-Barré se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 8,1 meses y su duración fue de 1,2 meses. En este paciente se suspendió el tratamiento con Tecentriq debido al síndrome de Guillain-Barré.

Pancreatitis inmunomediada

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,5 % (7/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,6 meses (intervalo: de 8 días a 10,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,8 meses (intervalo: de 3 días a 5,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística).

Interacciones:

No se han realizado con el atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas

Vía de administración:

Infusión intravenosa (I.V.)

Dosificación y Grupo etario:

Información general

Tecentriq® se administrará en infusión I.V. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

La sustitución por cualquiera otra biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Duración del tratamiento

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Consúltese en el apartado de Advertencias y precauciones generales el tratamiento de las siguientes afecciones:

- Neumonitis inmunomediada
- Hepatitis inmunomediada
- Colitis inmunomediada
- Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 1) inmunomediadas
- Meningoencefalitis inmunomediada
- Neuropatías (síndrome miasténico o miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré) inmunomediadas
- Pancreatitis inmunomediada

Tabla 2. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas

| Reacción adversa | Gravedad | Modificación del tratamiento |
|--|----------|---|
| <i>Reacciones relacionadas con la infusión</i> | Grado 1 | Reduzca la velocidad de infusión a la mitad. Cuando se haya resuelto el evento, espere 30 minutos mientras aplica la infusión a la velocidad reducida. Si el paciente la tolera, puede |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacción adversa | Gravedad | Modificación del tratamiento |
|--|-------------|---|
| | | aumentarse la velocidad de infusión hasta alcanzar la velocidad original. |
| | Grado 2 | Suspenda la administración de Tecentriq. Reanude la infusión, con una velocidad que sea la mitad de la original, únicamente después de que se hayan resuelto los síntomas. |
| | Grado 3 o 4 | Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq. |
| <i>Exantema (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos)</i> | Grado 3 | Suspenda la administración de Tecentriq. El tratamiento puede reanudarse cuando se haya resuelto el exantema y se haya reducido la dosis de corticosteroides a ≤ 10 mg de prednisona al día por vía oral (o la dosis equivalente de otro corticosteroide) |
| | Grado 4 | Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq. |

Pautas posológicas especiales Niños

Acta No. 02 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

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

Ancianos

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

En cuanto al plan de gestión de riesgos, se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado.

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Atezolizumab es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

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.

Acta No. 02 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





3.1.2.6 PASURTA

Expediente : 20155490
Radicado : 20181253197
Fecha : 10/12/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:
Cada mL contiene 140mg de Erenumab

Forma farmacéutica:
Solución para inyección

Indicaciones:
Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos

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

Precauciones y advertencias:
Ninguna

Reacciones adversas:
Resumen del perfil toxicológico
Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 durante al menos 12 meses.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Ver Tabla 1 Reacciones adversas con Pasurta

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y transitorias. El dolor en la zona de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos antiereenumábcos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos antiereenumábcos durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante in vitro) y del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad



neutralizante in vitro). La formación de anticuerpos antiereumábicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó la tensión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán solo. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas.

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Población geriátrica

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] < 30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Acta No. 02 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

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar una inyección subcutánea de Pasurta 140 mg/ml.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

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 allegado mediante radicado No. 20181253197
- Declaración sucinta allegada mediante radicado No. 20181253197

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 clínicos con comparador activo, y que los argumentos para justificar el no uso de comparador activo, como la dificultad para mantener el ciego y la necesidad de controlar el efecto placebo, no son considerados suficientemente válidos por la Sala. Con estos argumentos no se justificaría hacer ningún estudio con comparador activo; adicionalmente el efecto placebo hace parte de la respuesta a cualquier tratamiento, y por tanto, al usar un comparador activo el efecto placebo también esta siendo considerado. La sugerencia de comparar con placebo, orienta a la realización de estudios con tres brazos que incluya un placebo y un tratamiento activo.

Por otra parte, es necesario considerar que la calcitonina tiene múltiples funciones en el organismo y existe incertidumbre sobre los posibles efectos a largo plazo al modificar farmacológicamente su actividad, máxime teniendo en

Acta No. 02 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

consideración que es el primer medicamento en esta clase, que no parece de eficacia superior clínicamente significativa respecto a las alternativas existentes, las cuales tienen una importante trayectoria de uso en la indicación propuesta, en la cual se requiere tratamiento a largo plazo.

La Sala considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Finalmente, la Sala considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.1.2.7. PASURTA

Expediente : 20147822
Radicado : 20181139569 / 20181240215
Fecha : 22/11/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición: Cada mL contiene 70mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Ninguna

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Participaron en dichos estudios 2656 pacientes en total (1613 en el grupo de Pasurta y 1043 en el del placebo), de los cuales 893 recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de carácter leve o moderado.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Ver Tabla 1 Reacciones adversas con Pasurta

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y pasajeras. Por lo general, el dolor en la zona de inyección remitió en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a exantema en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Inmunogenia

Acta No. 02 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 todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos antiereenumábcos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de formación de anticuerpos antiereenumábcos durante la fase de tratamiento de doble enmascaramiento fue del 6,3% (56 de 884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales tenían actividad neutralizante in vitro) y del 2,6% (13 de 504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante in vitro). La formación de anticuerpos antiereenumábcos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó la tensión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán solo. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar



La salud
es de todos

Minsalud

la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

Si se omite una dosis de Pasurta, hay que administrarla lo antes posible. Después puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Población geriátrica

Los estudios clínicos de Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años y más para determinar si respondían de forma diferente a los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis ya que la farmacocinética del erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] < 30 ml/min/1,73 m²).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no se metaboliza a través de las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg cada una de Pasurta.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida a opalescente, entre incolora y amarillenta. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Tanto la jeringa precargada como el autoinyector/pluma precargada son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El protector de la aguja dentro del capuchón del autoinyector precargado y el capuchón de la aguja de la cubierta de jeringa precargada contienen goma natural

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seca (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas en las personas sensibles al látex.

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. 2018012473 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.2.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado No. 20181240215
- Declaración Sucinta allegado mediante radicado No. 20181240215

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1., recomienda negar la evaluación farmacológica. El interesado no allega los estudios clínicos solicitados con comparador activo, y los argumentos para justificar el no uso de comparador activo, como la dificultad para mantener el ciego y la necesidad de controlar el efecto placebo, no son considerados suficientemente válidos por la Sala. Con estos argumentos no se justificaría hacer ningún estudio con comparador activo; adicionalmente el efecto placebo hace parte de la respuesta a cualquier tratamiento, y por tanto, al usar un comparador activo el efecto placebo también esta siendo considerado. La sugerencia de comparar con placebo, orienta a la realización de estudios con tres brazos que incluya un placebo y un tratamiento activo.

Por otra parte, es necesario considerar que la calcitotina tiene múltiples funciones en el organismo y existe incertidumbre sobre los posibles efectos a largo plazo al modificar farmacológicamente su actividad, máxime teniendo en consideración que es el primer medicamento en esta clase, que no parece de eficacia superior clínicamente significativa respecto a las alternativas existentes, las cuales tienen una importante trayectoria de uso en la indicación propuesta, en la cual se requiere tratamiento a largo plazo.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En cuanto al plan de gestión de riesgos no da respuesta satisfactoria puesto que, en los datos y documentación entregada faltó incluir antecedentes cardiovasculares en los riesgos potenciales, como se encuentra registrados para el producto Aimovig® (para el cual también aplica el PGR de Pasurta®) y pese a que se encuentra en la IPP pero en la parte de estudios clínicos, los antecedentes cardiovasculares deberían estar incluidos en advertencias y precauciones.

3.1.2.8. ANTIVENENO ANTICORAL POLIVALENTE

Expediente : 20153994
Radicado : 20181231577
Fecha : 13/11/2018
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 isozonus* y *Micrurus surinamensis*.

Forma farmacéutica:
Solución parenteral de pequeño volumen (viales)

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*.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 de la nueva concentración

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto allegado mediante radicado No. 20181231577

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada no permite concluir sobre la real utilidad del producto, por tanto que debe ser estructurada de mejor manera que permita hacer el análisis del balance riesgo beneficio.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe cumplir con lo establecido en el Artículo 7 del Decreto 386 de 2018.

La Sala considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. VAXIGRIP TETRA ®

Expediente : 20147296
Radicado : 20181130053 / 20181245631
Fecha : 29/11/2018
Interesado : Sanofi Pasteur S.A
Fabricante : Sanofi Pasteur - Val de Reuil (VDR)

Composición: Cada unidad contiene:

15 µg de antígeno HA + excedente* de Cepa del virus de la gripe A/H1N1, virión fraccionado, inactivada

15 µg de antígeno HA + excedente* Cepa del virus de la gripe A/H3N2, virión fraccionado, inactivada

15 µg de antígeno HA + excedente* Cepa del virus de la gripe B (linaje Victoria), virión fraccionado, inactivada

15 µg de antígeno HA + excedente* Cepa del virus de la gripe B (linaje Yamagata), virión fraccionado, inactivada

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Suspensión estéril

Indicaciones:

La vacuna antigripal tetravalente está indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad, para prevenir la gripe causada por los dos subtipos A y los dos tipos B del virus de la gripe que contiene la vacuna.

VaxigripTetra debe ser usada siguiendo recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes o a cualquier compuesto que pudiera estar presente como traza, tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9.

Se debe posponer la vacunación en caso de infección febril moderada o grave o de enfermedad aguda

Precauciones y advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, es necesario disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

VaxigripTetra no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.

Al igual que con las demás vacunas administradas por vía intramuscular, esta vacuna debe administrarse con precaución en los sujetos que presentan trombocitopenia o un trastorno de coagulación ya que estos sujetos pueden sangrar después de una administración intramuscular.

Se puede producir síncope (desmayo) como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, incluso antes, de cualquier vacunación. Se deben poner en práctica medidas para prevenir cualquier lesión debida a un desmayo y ocuparse de las reacciones de síncope.

VaxigripTetra tiene como objetivo brindar protección contra las cepas del virus de la gripe a partir de las cuales se preparó la vacuna.

Como con todas las vacunas, la vacunación con VaxigripTetra puede no proteger a todas las personas vacunadas.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La respuesta de anticuerpos en los pacientes que presentan una inmunodepresión endógena o/y atrógena puede ser insuficiente.

Reacciones adversas:

a. Resumen del perfil de tolerancia

La tolerancia de VaxigripTetra se evaluó a lo largo de seis ensayos clínicos durante los cuales 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad, 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad, y 429 niños de 9 a 17 años de edad recibieron una dosis de VaxigripTetra, 884 niños de 3 a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de VaxigripTetra en función de sus antecedentes de vacunación antigripal y 1614 niños de 6 a 35 meses de edad recibieron dos dosis (0,5 ml) de VaxigripTetra.

La mayoría de las reacciones surgieron en general en los 3 días siguientes a la vacunación y se resolvieron de forma espontánea de 1 a 3 días después de su aparición. Estas reacciones fueron de intensidad leve.

Para todas las poblaciones, incluida la totalidad del grupo de niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (entre 52,8 % y 56,5 % en los niños de 3 a 17 años de edad y adultos, 26,8% en niños de 6 a 35 meses de edad y 25,8 % en las personas mayores). En la subpoblación de niños de menos de 24 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue la irritabilidad (32,3%).

En la subpoblación de niños de 24 a 35 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue el malestar (26,8%).

Las otras reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron las siguientes:

- En los adultos: cefalea (27,8 %), mialgia (23 %) y malestar (19,2 %),
- En las personas mayores: cefalea (15,6 %) y mialgia (13,9 %),
- En los niños de 9 a 17 años de edad: mialgia (29,1 %), cefalea (24,7 %), malestar (20,3 %) e hinchazón en el lugar de la inyección (10,7 %),
- En los niños de 3 a 8 años de edad: malestar (30,7 %), mialgia (28,5 %), cefalea (25,7 %), hinchazón en el lugar de la inyección (20,5 %), eritema en el lugar de la inyección (20,4 %), induración en el lugar de la inyección (16,4 %), escalofríos (11,2 %).
- En todos los niños de 6 a 35 meses de edad: fiebre (20,4 %) y eritema en el lugar de la inyección (17,2 %),

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En los niños de menos de 24 meses de edad: pérdida del apetito (28,9 %), llanto anormal (27,1 %), vómito (16,1 %) y somnolencia (13,9 %),
- En los niños de 24 à 35 meses de edad: cefalea (11,9 %) y mialgia (11,6 %).
- Las reacciones adversas fueron, de manera general, menos frecuentes en las personas mayores que en los adultos y niños.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de la vacunación con VaxigripTetra durante ensayos clínicos.

Los eventos adversos están clasificados en términos de frecuencia según la siguiente convención:

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 ($< 1/10.000$).

Adultos y personas mayores

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en los datos provenientes de 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad y de 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad.

| REACCIONES ADVERSAS | FRECUENCIA |
|--|----------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Linfadenopatía ⁽¹⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Hipersensibilidad ⁽¹⁾ , reacciones alérgicas tales como eritema, urticaria ⁽¹⁾ , prurito ⁽²⁾ , prurito generalizado ⁽¹⁾ , dermatitis alérgica ⁽¹⁾ , angioedema ⁽¹⁾ | Rara |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Cefalea | Muy frecuente |
| Sensación de vértigo ⁽³⁾ | Poco frecuente |
| Somnolencia, parestesia | Rara |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| REACCIONES ADVERSAS | FRECUENCIA |
|---|----------------|
| Trastornos vasculares | |
| Sofocos ⁽⁴⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Disnea ⁽¹⁾ | Rara |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Diarrea, náusea ⁽⁵⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Hiperhidrosis | Rara |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Mialgia | Muy frecuente |
| Artralgia ⁽¹⁾ | Rara |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Malestar ⁽⁶⁾ Dolor en el lugar de la inyección | Muy frecuente |
| Escalofríos, fiebre ⁽²⁾ Eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección | Frecuente |
| Fatiga Equimosis en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, calor en el lugar de la inyección | Poco frecuente |
| Astenia, síndrome pseudogripal Incomodidad en el lugar de la inyección ⁽¹⁾ | Rara |

(1) En adultos

(2) Poco frecuente en personas mayores

(3) Rara en adultos

(4) En personas mayores

(5) Rara en personas mayores

(6) Frecuente en personas mayores

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en los datos provenientes de 429 niños de 9 a 17 años de edad que recibieron una dosis de VaxigripTetra y de 884 niños de 3 a 8 años de edad que recibieron una o dos dosis de VaxigripTetra en función de sus antecedentes de vacunación antigripal.

| REACCIONES ADVERSAS | FRECUENCIA |
|--|----------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Trombocitopenia ⁽¹⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Gemidos ⁽²⁾ , agitación ⁽²⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Cefalea | Muy frecuente |
| Sensación de vértigo ⁽²⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Diarrea, vómito ⁽²⁾ , dolor en la zona abdominal superior ⁽²⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Mialgia | Muy frecuente |
| Artralgia ⁽²⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Malestar, escalofríos ⁽³⁾ | Muy frecuente |
| Dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección ⁽³⁾ , induración en el lugar de la inyección ⁽³⁾ | |
| Fiebre Equimosis en el lugar de la inyección | Frecuente |
| Fatiga ⁽²⁾ Calor en el lugar de la inyección ⁽²⁾ , prurito en el lugar de la inyección ⁽⁴⁾ | Poco frecuente |

(1) Informada en un niño de 3 años de edad

(2) Informados en niños de 3 a 8 años de edad

(3) Frecuente en niños de 9 a 17 años de edad

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(4) Informados en niños de 9 a 17 años de edad

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en datos que provienen de 1614 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis de VaxigripTetra.

| REACCIONES ADVERSAS | FRECUENCIA |
|--|----------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Hipersensibilidad | Poco frecuente |
| Reacciones alérgicas como prurito generalizado, erupción papulosa | Rara |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Cefalea ⁽¹⁾ | Muy frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Vómito ⁽²⁾ | Muy frecuente |
| Diarrea | Poco frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Mialgia ⁽³⁾ | Muy frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Irritabilidad ⁽⁴⁾ , pérdida del apetito ⁽⁴⁾ , llanto anormal ⁽⁵⁾ , malestar ⁽³⁾ , fiebre, somnolencia ⁽⁵⁾ , dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección | Muy frecuente |
| Escalofríos ⁽¹⁾ Induración en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección | Frecuente |
| Erupción en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, síndrome pseudogripal | Rara |

(1) Informados en niños de 24 meses de edad y más

(2) Poco frecuentes en niños de 24 meses de edad y más

(3) Raros en niños de menos de 24 meses de edad

(4) Raros en niños de 24 meses de edad y más

(5) Informados en niños de menos de 24 meses de edad

En los niños de 6 meses a 8 años de edad, el perfil de tolerancia de VaxigripTetra fue el mismo después de la primera y la segunda inyección, con una tendencia a una incidencia menor de reacciones adversas después de la segunda inyección con respecto a la primera en niños de 6 a 35 meses de edad.



c. Posibles reacciones adversas

No existen datos de la tolerancia provenientes de la experiencia posterior a la comercialización de VaxigripTetra.

No obstante, las reacciones adversas siguientes se han informado con Vaxigrip durante los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la comercialización, y es probable que se presenten en las personas que reciben VaxigripTetra.

- Trastornos del sistema inmunológico

Reacción alérgica grave: choque

Reacciones alérgicas: erupción, eritema generalizado

- Trastornos del sistema nervioso

Síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuritis, neuralgia, convulsiones, encefalomiелitis

- Trastornos vasculares

Vasculitis, tales como púrpura de Henoch-Schönlein, con afección renal transitoria en algunos casos.

d. Otras poblaciones especiales

El perfil de tolerancia de VaxigripTetra observado en un número limitado de sujetos que presentan comorbilidad incluso en los estudios clínicos no difiere del observado en la población general. Además, los estudios realizados con Vaxigrip en pacientes que han tenido un trasplante de riñón y pacientes asmáticos no mostraron ninguna diferencia importante en términos del perfil de tolerancia de Vaxigrip en estas poblaciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si usted o su hijo experimentan cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero/a, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con VaxigripTetra.

Con base en la experiencia clínica adquirida con Vaxigrip, VaxigripTetra puede ser administrada al mismo tiempo que otras vacunas. Deben usarse lugares de inyección distintos y agujas diferentes en caso de administración concomitante.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La respuesta inmunitaria puede verse reducida si el paciente está recibiendo un tratamiento inmunosupresor.

Tras la vacunación antigripal, se han observado resultados falsamente positivos de las pruebas serológicas que utilizan el método ELISA para detectar los anticuerpos contra HIV1, hepatitis C, y sobre todo HTLV1. La técnica Western Blot descarta los resultados falsamente positivos de las pruebas ELISA. Los resultados falsamente positivos podrían deberse a la respuesta de IgM inducida por la vacuna

Vía de administración:

Intramuscular o subcutánea profunda

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Según la experiencia clínica adquirida con la vacuna trivalente, la revacunación anual con la vacuna antigripal se recomienda dada la duración de la inmunidad conferida por la vacuna y porque las cepas del virus gripal en circulación pueden cambiar de un año a otro.

Adultos: una dosis de 0,5 ml.

Población pediátrica

- Niños de 6 meses a 17 años de edad: una dosis de 0,5 ml.
- En los niños menores de 9 años de edad que no han sido vacunados anteriormente, deberá administrarse una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.
- Niños de menos de 6 meses de edad: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de VaxigripTetra. No se dispone de ningún dato.

Forma de administración

La vacuna debe inyectarse por vía intramuscular o subcutánea.

La inyección intramuscular se realiza de preferencia en la región anterolateral del muslo (o en el músculo deltoides si la masa muscular es suficiente) en niños de 6 a 35 meses de edad, o en el músculo deltoides en niños a partir de 36 meses y en adultos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Acta No. 02 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. 2018012657 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.2.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado No. 20181130053
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181130053
- RCP allegada mediante radicado No. 20181130053

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada unidad contiene:

15 µg de antígeno HA + excedente* de Cepa del virus de la gripe A/H1N1, virión fraccionado, inactivada

15 µg de antígeno HA + excedente* Cepa del virus de la gripe A/H3N2, virión fraccionado, inactivada

15 µg de antígeno HA + excedente* Cepa del virus de la gripe B (linaje Victoria), virión fraccionado, inactivada

15 µg de antígeno HA + excedente* Cepa del virus de la gripe B (linaje Yamagata), virión fraccionado, inactivada

Forma farmacéutica: Suspensión estéril

Indicaciones:

Acta No. 02 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

La vacuna antigripal tetravalente está indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad, para prevenir la gripe causada por los dos subtipos A y los dos tipos B del virus de la gripe que contiene la vacuna.

VaxigripTetra debe ser usada siguiendo recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes o a cualquier compuesto que pudiera estar presente como traza, tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9.

Se debe posponer la vacunación en caso de infección febril moderada o grave o de enfermedad aguda

Precauciones y advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, es necesario disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

VaxigripTetra no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.

Al igual que con las demás vacunas administradas por vía intramuscular, esta vacuna debe administrarse con precaución en los sujetos que presentan trombocitopenia o un trastorno de coagulación ya que estos sujetos pueden sangrar después de una administración intramuscular.

Se puede producir síncope (desmayo) como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, incluso antes, de cualquier vacunación. Se deben poner en práctica medidas para prevenir cualquier lesión debida a un desmayo y ocuparse de las reacciones de síncope.

VaxigripTetra tiene como objetivo brindar protección contra las cepas del virus de la gripe a partir de las cuales se preparó la vacuna.

Como con todas las vacunas, la vacunación con VaxigripTetra puede no proteger a todas las personas vacunadas.

La respuesta de anticuerpos en los pacientes que presentan una inmunodepresión endógena o/y atrógena puede ser insuficiente.

Acta No. 02 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





Reacciones adversas:

a. Resumen del perfil de tolerancia

La tolerancia de VaxigripTetra se evaluó a lo largo de seis ensayos clínicos durante los cuales 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad, 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad, y 429 niños de 9 a 17 años de edad recibieron una dosis de VaxigripTetra, 884 niños de 3 a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de VaxigripTetra en función de sus antecedentes de vacunación antigripal y 1614 niños de 6 a 35 meses de edad recibieron dos dosis (0,5 ml) de VaxigripTetra.

La mayoría de las reacciones surgieron en general en los 3 días siguientes a la vacunación y se resolvieron de forma espontánea de 1 a 3 días después de su aparición. Estas reacciones fueron de intensidad leve.

Para todas las poblaciones, incluida la totalidad del grupo de niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (entre 52,8 % y 56,5 % en los niños de 3 a 17 años de edad y adultos, 26,8% en niños de 6 a 35 meses de edad y 25,8 % en las personas mayores). En la subpoblación de niños de menos de 24 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue la irritabilidad (32,3%).

En la subpoblación de niños de 24 a 35 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue el malestar (26,8%).

Las otras reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron las siguientes:

- En los adultos: cefalea (27,8 %), mialgia (23 %) y malestar (19,2 %),
- En las personas mayores: cefalea (15,6 %) y mialgia (13,9 %),
- En los niños de 9 a 17 años de edad: mialgia (29,1 %), cefalea (24,7 %), malestar (20,3 %) e hinchazón en el lugar de la inyección (10,7 %),
- En los niños de 3 a 8 años de edad: malestar (30,7 %), mialgia (28,5 %), cefalea (25,7 %), hinchazón en el lugar de la inyección (20,5 %), eritema en el lugar de la inyección (20,4 %), induración en el lugar de la inyección (16,4 %), escalofríos (11,2 %).
- En todos los niños de 6 a 35 meses de edad: fiebre (20,4 %) y eritema en el lugar de la inyección (17,2 %),
- En los niños de menos de 24 meses de edad: pérdida del apetito (28,9 %), llanto anormal (27,1 %), vómito (16,1 %) y somnolencia (13,9 %),
- En los niños de 24 a 35 meses de edad: cefalea (11,9 %) y mialgia (11,6 %).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Las reacciones adversas fueron, de manera general, menos frecuentes en las personas mayores que en los adultos y niños.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de la vacunación con VaxigripTetra durante ensayos clínicos.

Los eventos adversos están clasificados en términos de frecuencia según la siguiente convención:

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 ($< 1/10.000$).

Adultos y personas mayores

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en los datos provenientes de 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad y de 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad.

| REACCIONES ADVERSAS | FRECUENCIA |
|--|----------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Linfadenopatía ⁽¹⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Hipersensibilidad ⁽¹⁾ , reacciones alérgicas tales como eritema, urticaria ⁽¹⁾ prurito ⁽²⁾ , prurito generalizado ⁽¹⁾ , dermatitis alérgica ⁽¹⁾ , angioedema ⁽¹⁾ | Rara |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Cefalea | Muy frecuente |
| Sensación de vértigo ⁽³⁾ | Poco frecuente |
| Somnolencia, parestesia | Rara |
| Trastornos vasculares | |
| Sofocos ⁽⁴⁾ | Poco frecuente |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| REACCIONES ADVERSAS | FRECUENCIA |
|--|----------------|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Disnea ⁽¹⁾ | Rara |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Diarrea, náusea ⁽⁵⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Hiperhidrosis | Rara |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Mialgia | Muy frecuente |
| Artralgia ⁽¹⁾ | Rara |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Malestar ⁽⁶⁾ | Muy frecuente |
| Dolor en el lugar de la inyección | |
| Escalofríos, fiebre ⁽²⁾ | Frecuente |
| Eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección | |
| Fatiga | Poco frecuente |
| Equimosis en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, calor en el lugar de la inyección | |
| Astenia, síndrome pseudogripal | Rara |
| Incomodidad en el lugar de la inyección ⁽¹⁾ | |

(1) En adultos

(2) Poco frecuente en personas mayores

(3) Rara en adultos

(4) En personas mayores

(5) Rara en personas mayores

(6) Frecuente en personas mayores

Población pediátrica

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en los datos provenientes de 429 niños de 9 a 17 años de edad que recibieron una dosis de VaxigripTetra y de 884 niños de 3 a 8 años de edad que recibieron una o dos

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**dosis de VaxigripTetra en función de sus antecedentes de vacunación antigripal.**

| REACCIONES ADVERSAS | FRECUENCIA |
|--|----------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Trombocitopenia ⁽¹⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Gemidos ⁽²⁾ , agitación ⁽²⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Cefalea | Muy frecuente |
| Sensación de vértigo ⁽²⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Diarrea, vómito ⁽²⁾ , dolor en la zona abdominal superior ⁽²⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Mialgia | Muy frecuente |
| Artralgia ⁽²⁾ | Poco frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Malestar, escalofríos ⁽³⁾ | Muy frecuente |
| Dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección ⁽³⁾ , induración en el lugar de la inyección ⁽³⁾ | |
| Fiebre Equimosis en el lugar de la inyección | Frecuente |
| Fatiga ⁽²⁾ | Poco frecuente |
| Calor en el lugar de la inyección ⁽²⁾ , prurito en el lugar de la inyección ⁽⁴⁾ | |

(1) Informada en un niño de 3 años de edad

(2) Informados en niños de 3 a 8 años de edad

(3) Frecuente en niños de 9 a 17 años de edad

(4) Informados en niños de 9 a 17 años de edad

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en datos que provienen de 1614 niños de 6 à 35 meses de edad que recibieron dos dosis de VaxigripTetra.

| REACCIONES ADVERSAS | FRECUENCIA |
|--|----------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Hipersensibilidad | Poco frecuente |
| Reacciones alérgicas como prurito generalizado, erupción papulosa | Rara |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Cefalea ⁽¹⁾ | Muy frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Vómito ⁽²⁾ | Muy frecuente |
| Diarrea | Poco frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Mialgia ⁽³⁾ | Muy frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Irritabilidad ⁽⁴⁾ , pérdida del apetito ⁽⁴⁾ , llanto anormal ⁽⁵⁾ , malestar ⁽³⁾ , fiebre, somnolencia ⁽⁵⁾ , dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección | Muy frecuente |
| Escalofríos ⁽¹⁾ | Frecuente |
| Induración en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección | |
| Erupción en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, síndrome pseudogripal | Rara |

(1) Informados en niños de 24 meses de edad y más

(2) Poco frecuentes en niños de 24 meses de edad y más

(3) Raros en niños de menos de 24 meses de edad

(4) Raros en niños de 24 meses de edad y más

(5) Informados en niños de menos de 24 meses de edad

En los niños de 6 meses a 8 años de edad, el perfil de tolerancia de VaxigripTetra fue el mismo después de la primera y la segunda inyección, con una tendencia a una incidencia menor de reacciones adversas después de la segunda inyección con respecto a la primera en niños de 6 a 35 meses de edad.



c. Posibles reacciones adversas

No existen datos de la tolerancia provenientes de la experiencia posterior a la comercialización de VaxigripTetra.

No obstante, las reacciones adversas siguientes se han informado con Vaxigrip durante los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la comercialización, y es probable que se presenten en las personas que reciben VaxigripTetra.

- **Trastornos del sistema inmunológico**

Reacción alérgica grave: choque

Reacciones alérgicas: erupción, eritema generalizado

- **Trastornos del sistema nervioso**

Síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuritis, neuralgia, convulsiones, encefalomielitis

- **Trastornos vasculares**

Vasculitis, tales como púrpura de Henoch-Schönlein, con afección renal transitoria en algunos casos.

d. Otras poblaciones especiales

El perfil de tolerancia de VaxigripTetra observado en un número limitado de sujetos que presentan comorbilidad incluso en los estudios clínicos no difiere del observado en la población general. Además, los estudios realizados con Vaxigrip en pacientes que han tenido un trasplante de riñón y pacientes asmáticos no mostraron ninguna diferencia importante en términos del perfil de tolerancia de Vaxigrip en estas poblaciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si usted o su hijo experimentan cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero/a, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con VaxigripTetra.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con base en la experiencia clínica adquirida con Vaxigrip, VaxigripTetra puede ser administrada al mismo tiempo que otras vacunas. Deben usarse lugares de inyección distintos y agujas diferentes en caso de administración concomitante.

La respuesta inmunitaria puede verse reducida si el paciente está recibiendo un tratamiento inmunosupresor.

Tras la vacunación antigripal, se han observado resultados falsamente positivos de las pruebas serológicas que utilizan el método ELISA para detectar los anticuerpos contra HIV1, hepatitis C, y sobre todo HTLV1. La técnica Western Blot descarta los resultados falsamente positivos de las pruebas ELISA. Los resultados falsamente positivos podrían deberse a la respuesta de IgM inducida por la vacuna

Vía de administración:

Intramuscular o subcutánea profunda

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Según la experiencia clínica adquirida con la vacuna trivalente, la revacunación anual con la vacuna antigripal se recomienda dada la duración de la inmunidad conferida por la vacuna y porque las cepas del virus gripal en circulación pueden cambiar de un año a otro.

Adultos: una dosis de 0,5 ml.

Población pediátrica

- Niños de 6 meses a 17 años de edad: una dosis de 0,5 ml.
- En los niños menores de 9 años de edad que no han sido vacunados anteriormente, deberá administrarse una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.
- Niños de menos de 6 meses de edad: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de VaxigripTetra. No se dispone de ningún dato.

Forma de administración

La vacuna debe inyectarse por vía intramuscular o subcutánea.

La inyección intramuscular se realiza de preferencia en la región anterolateral del muslo (o en el músculo deltoides si la masa muscular es suficiente) en niños

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 6 a 35 meses de edad, o en el músculo deltoides en niños a partir de 36 meses y en adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto allegado mediante radicado No. 20181130053, Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181130053 y RCP allegada mediante radicado No. 20181130053.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los siguientes requerimientos del laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, allegandolos en la solicitud del registro sanitario:

1. Metodología de la prueba de esterilidad descrita paso a paso, donde se evidencien si para el producto terminado lo realizan por inoculación directa o filtración por membrana, reactivos, insumos, equipos, etc.
2. Metodología de la prueba de Detección de endotoxinas bacterianas descrita paso a paso, donde se evidencie reactivos, insumos, equipos, tratamientos de la muestra tales como: ajuste de pH, dilución de trabajo, etc.
3. Verificación y/o validación de la prueba de esterilidad con el producto terminado, donde se evidencie los resultados de la prueba de aptitud del método con cada uno de los microorganismos establecidos en la Farmacopea.
4. Verificación y/o validación de la prueba de detección de endotoxinas bacterianas del producto terminado donde se evidencien los ensayos de spike, unspike, diluciones de trabajo y curva estándar.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), se considera que los datos y documentación entregada dan respuesta a lo solicitado.

3.2.3 BRYXTA® polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Expediente : 20138178
Radicado : 2017182029 / 20181158565 / 20181249427
Fecha : 05/12/2018
Interesado : Laboratorios La Sante S.A.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada vial contiene Bevacizumab en polvo estéril para reconstituir a solución inyectable para uso intravenoso en concentración de 25 mg/mL.

Forma farmacéutica: polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Bevacizumab está indicado en asociación con 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: Bevacizumab agregado a la quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable. Bevacizumab en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del Gen EGFR. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a. Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa. Bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV. Bevacizumab, 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 hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto o productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas del sistema nervioso central (SNC). Bevacizumab no debe ser administrado durante el embarazo o la lactancia.

Precauciones y advertencias: Perforaciones gastrointestinales 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 fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales). Fístulas

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso 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. 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. 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 (endofalmitis 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. 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. 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 posterior reversible (SLPR): en raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Bevacizumab signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), 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 SLPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SLPR 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 SLPR. 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 ésta es de grado= 3, se los vigilará estrechamente. Insuficiencia cardíaca congestiva: en los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asintomático de la fracción 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. Cicatrización de heridas: Bevacizumab puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las 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, éste 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. 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. Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión: los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 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:

(En ensayos clínicos): En el ensayo clínico comparativo entre Bevacizumab biosimilar y Avastin® (módulo 5 del CTD) se demostró que ambos productos fueron igualmente bien tolerados. Se reportaron 394 eventos adversos emergentes de tratamiento y 38 eventos adversos serios en el grupo Bevacizumab (Zydus), mientras que se reportaron 181 eventos adversos emergentes de tratamiento y 20 eventos adversos serios informados en el grupo Bevacizumab (Roche). Además, 25 sujetos en el grupo Bevacizumab (Zydus) y 12 sujetos en el grupo Bevacizumab (Roche) experimentaron al menos un evento adverso serio durante el estudio; 11 sujetos murieron en Bevacizumab (Zydus) y 4 sujetos en Bevacizumab (Roche). Al final se reportó un total de 19 sujetos que discontinuaron el medicamento debido a eventos adversos; 14 sujetos en Bevacizumab (Zydus) y 5 sujetos en Bevacizumab (Roche). Los principales eventos adversos reportados con mayor frecuencia en el grupo de Bevacizumab Biosimilar fueron trastornos gastrointestinales, trastornos generales y síntomas cutáneos y subcutáneos en el sitio de administración. En el grupo intervenido con Bevacizumab innovador (Roche) los principales eventos reportados fueron trastornos gastrointestinales y alteraciones cutáneas y subcutáneas del sitio de administración. Eventos comunes en ambos grupos fueron vómito, astenia, alopecia, pirexia, disminución del apetito, dolor en las extremidades parestesias, diarrea náusea y tos.

Interacciones: Evítese el uso concomitante de Bevacizumab con BCG (intravesical), belimumab, deferiprone, dipirona y sunitinib

- Bevacizumab puede incrementar los niveles/efectos de agentes antineoplásicos (antraciclina sistémica), belimumab, bisfosfonatos, clozapina, deferiprone, sorafenib y sunitinib.
- Los niveles/efectos del bevacizumab pueden incrementarse por el uso concomitante con dipirona o sunitinib.
- Bevacizumab puede disminuir los niveles/efectos de BCG intravesical

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intravenosa (I.V.)

Dosificación y Grupo etario:

El bevacizumab es un medicamento antineoplásico que debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de este tipo de medicamentos.

Indicaciones generales para la administración: Bevacizumab debe ser disuelto en solución salina normal (0.9%); no debe diluirse en soluciones glucosadas. La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos. Bevacizumab no debe administrarse como pulsos o bolos intravenosos. No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas; de ser necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente.

Dosificación en carcinoma metastásico de colon o recto (CCRM): Tratamiento de primera línea: La dosis recomendada es de 5 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas, o 7.5 mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas. Tratamiento de segunda línea: La dosis recomendada es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas, o 7.5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Dosificación en carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente: Bevacizumab debe ser administrado en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada en combinación con cisplatino es de 7.5 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. La dosis recomendada en combinación con carboplatino es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Dosificación en cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRM): La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación en gliomas malignos (G-IV WHO) glioblastomas: La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas o 15 mg/kg de peso corporal cada tres semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Dosificación en cáncer epitelial de ovario estadio III o IV: Tratamiento de primera línea: La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de monoterapia continua durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad; lo que ocurra primero.

Dosificación en cáncer de cervicouterino: Bevacizumab se administra en combinación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: (1) paclitaxel y cisplatino o (2) paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente.

Dosificación en poblaciones especiales:

Uso en el embarazo: la angiogénesis cumple un papel muy importante en el desarrollo fetal por lo que la inhibición de este proceso mediante la administración de Bevacizumab puede conducir a efectos deletéreos del desarrollo del feto, por lo que este medicamento no debe ser administrado durante el embarazo y las mujeres en edad fértil deberán adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y hasta por 6 meses después de haber finalizado la administración del Bevacizumab. El tratamiento con Bevacizumab puede incrementar el riesgo de falla ovárica y afectar de manera adversa la fertilidad.

Uso durante la lactancia: se desconoce si el Bevacizumab pasa a la leche materna humana; sin embargo, y dado que la IgG pasa a la leche materna, el bevacizumab podría alterar el crecimiento y desarrollo del neonato por lo que se aconseja interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Bevacizumab hasta por 6 meses después de la última dosis.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 02 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

Pacientes con insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia del bevacizumab en niños menores de 18 años.

Grupo etario: Adultos mayores de 18 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 recurso de reposición contra la resolución 2018049975 emitida mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.2.2.7 con el fin de que se revoque la decisión contenida en dicha resolución dentro del proceso de evaluación farmacológica de registro sanitario del producto Bevacizumab concentrado para solución para infusión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos del Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.1., y Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.7 dado que no se resolvieron las dudas de los aspectos del diseño del estudio farmacocinético comparativa en particular lo relacionado con el análisis en el ciclo 6. Adicionalmente, la Sala encuentra que en la documentación allegada durante todo el proceso de sometimiento y evaluación no se resolvieron las inquietudes de los aspectos de comparabilidad lo que en conjunto no permite tomar una decisión sobre el balance riesgo beneficio.

3.2.4 AMGEVITA®

Expediente : 20149227
Radicado : 20181160644 / 20181251969
Fecha : 07/12/2018
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 50mg de Adalimumab

Acta No. 02 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





Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Adultos

Artritis reumatoide: AMGEVITA está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). AMGEVITA puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis temprana

Espondilitis anquilosante: AMGEVITA está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). AMGEVITA está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa (EA), no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Psoriasis en placa: AMGEVITA está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Artritis psoriática: Amgevita está indicado para inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis psoriática (APs).

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado en pacientes con enfermedad de CROHN (EC) 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 ileocólica. Adalimumab 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: Amgevita está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Pediatría

Artritis idiopática juvenil poliarticular: Amgevita 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 4 años de edad y mayores. Amgevita puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Enfermedad de CROHN: Amgevita 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: Amgevita está indicado para el tratamiento de 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:

No se debe administrar Amgevita a pacientes con hipersensibilidad conocida a Amgevita o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

El tratamiento con Amgevita 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 Amgevita 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 Amgevita.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Amgevita deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Amgevita 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 Amgevita en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del TNF.

Tuberculosis

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos casos 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 Amgevita, 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 (p. ej., radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Amgevita. 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, aún 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 Amgevita.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Amgevita, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Amgevita 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 Amgevita.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Los pacientes que reciben Amgevita 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 (p. ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Amgevita.

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, coccidioisimicosis, 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 de 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 Amgevita y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado con casos de reciente 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 el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de AMGEVITA en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición.

Neoplasias

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

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 del riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada comparada 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 representan 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 estaban 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 linfomas 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 de azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o 6 mercaptopurina y adalimumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con 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 AMGEVITA.

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 AMGEVITA.

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 de 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 (p. ej., 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 AMGEVITA e iniciarse la terapia apropiada.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La cubierta de la aguja de la jeringa contiene caucho natural (látex). Esto puede causar reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

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 (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de adalimumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Amgevita. Se debe aconsejar la discontinuación de la terapia con Amgevita en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración Concomitante de Farnes Biológicos o Antagonistas del TNF:

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra, otros antagonistas del TNF y 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, se pueden presentar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros Farnes biológicos (p. ej., 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 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, y 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado a 226 pacientes adultos con artritis reumatoide 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 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 placebos 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 Amgevita.

Los pacientes que se tratan con Amgevita 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

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Procesos Autoinmunes

El tratamiento con Amgevita puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab 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 Amgevita, 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 10,3% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2,2% 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.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis

Adalimumab fue estudiado en 8.152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5.312 pacientes que recibieron adalimumab y 3.133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6,1%

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para pacientes tratados con adalimumab y de 5,8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 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: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). 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 Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. 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 coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas. |
| Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)* | Común | Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas). |

Acta No. 02 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 | 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, hipofosfatemia, deshidratación. |
| Trastornos psiquiátricos | Común | Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio. |
| Trastornos del sistema nervioso* | Muy común | Cefalea. |
| | Común | Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa. |
| | Poco común | Tremor, neuropatía. |
| | Raro | Esclerosis múltiple. |
| Trastornos oculares | Común | Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular. |
| | Poco común | Diplopía. |
| Trastornos del oído y del laberinto | Común | Vértigo. |
| | Poco común | Sordera, tinitus. |
| Trastornos cardiacos* | Común | Taquicardia. |
| | Poco común | Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva. |
| | Raro | Paro cardiaco. |
| Trastornos vasculares | Común | Hipertensión, rubor, hematoma. |
| | Poco común | Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino* | Común | Tos, asma, disnea. |
| | Poco común | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis. |
| Trastornos gastrointestinales | Muy común | Dolor abdominal, náuseas 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 | Muy común | Erupción (incluyendo erupción exfoliativa). |

Acta No. 02 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 |
|---|------------|---|
| subcutáneo | Común | Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis. |
| | Poco común | Sudoración nocturna, cicatrices. |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Muy común | Dolor musculoesquelético. |
| | Común | Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre). |
| | Poco común | Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico. |
| Trastornos renales urinarios | Común | Hematuria, insuficiencia renal. |
| | Poco común | Nocturia. |
| Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas | Poco común | Disfunción eréctil. |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración* | Muy común | Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección). |
| | Común | Dolor en el pecho, edema. |
| | 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. |

* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

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 pivotaes controlados en adultos y niños, 13,6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7,6% 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. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,45 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 (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605,3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258,9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6,0 (3,7; 9,8) por 1.000 pacientes-año entre 4.622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre 2.828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5,1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4,0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9,7 (6,6; 14,3) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(intervalo de confianza de 95%) de 2,6 (1,2; 5,5) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,7 (0,1; 5,2) por 1.000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0,7 (0,2; 3,0) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1,5 (0,4; 5,9) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8,8 por 1.000 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 10,3 por 1.000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,4 por 1.000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3,4 años e incluyó 5.727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24.568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3.989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios 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 (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 AMGEVITA 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 periodo de control 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 (p. ej., 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 de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo 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 los 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 periodo 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 de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa recibiendo control, en un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1,8% de los pacientes tratados adalimumab y 1,8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2,1% de pacientes tratados con adalimumab y 0,8% de pacientes tratados con control.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el ensayo *JIA*, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

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% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

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

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios en adultos con enfermedad de Crohn, se observó una incidencia más alta de eventos adversos relacionados con malignidad e infección seria con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparados con adalimumab solo.

Reacciones adversas adicionales por 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 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

| Sistema/órgano | Reacción adversa |
|-----------------------------|------------------|
| Infecciones e infestaciones | Diverticulitis. |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Sistema/órgano | Reacción adversa |
|---|--|
| 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. |
| 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. |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Síndrome similar al lupus. |
| Trastornos cardiacos | Infarto al miocardio. |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Fiebre. |

* Para mayor información ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Interacciones:

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes de 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 suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio

Vía de administración:
Subcutánea (SC)

Dosificación y Grupo etario:
Dosis y Administración

Dosis

Adultos

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados en semanas alternas, en dosis única y por vía subcutánea (SC). Pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita, el Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros (FARMES). En artritis reumatoide algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana.

Enfermedad de crohn: El régimen de dosificación recomendado de Amgevita para pacientes adultos con enfermedad de crohn inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde

Acta No. 02 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(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 (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. 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 Amgevita para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg 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 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 (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. 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 AMGEVITA a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2 a 8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en placa: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguidos por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Pediatría

Artritis idiopática juvenil poliarticular: La dosis de adalimumab recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides,

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita.

| Pacientes pediátricos (4 a 17 años) | Dosis |
|---|---------------------------|
| 15 kg (33 lbs) a menor a 30 kg (66 lbs) | 20 mg en semanas alternas |
| Mayor o igual a 30 kg (66 lbs) | 40 mg en semanas alternas |

Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular.

Enfermedad de crohn en pediatría:

Pacientes con enfermedad de crohn severamente activa y 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 20 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 como sigue:

- Para enfermedad de crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para 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 de menos de 6 años de edad con enfermedad de crohn.

Psoriasis en placa en pediatría: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes a partir de los 4 años de edad con un peso corporal de 47 kg o más es de 40 mg por vía subcutánea, administrados una vez a la semana las dos primeras dosis, y las cada dos semanas las dosis posteriores.

Acta No. 02 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

La continuación de la terapia después de 16 semanas se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no presenten respuesta dentro de este periodo.

En caso de que se indique el retratamiento con Amgevita, deberán seguirse las indicaciones anteriores sobre dosis y duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa se ha evaluado durante una media de 13 meses.

No existen usos relevantes de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

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. 2018013177 emitido mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.2.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica, para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 50mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más 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). 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: 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. 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, humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: 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.

Pediatría:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis idiopática juvenil - artritis idiopática juvenil poliarticular: 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. Puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Crohn pediátrico: 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 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.

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.

Contraindicaciones:

No se debe administrar Amgevita a pacientes con hipersensibilidad conocida a Amgevita o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

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 Amgevita 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 Amgevita 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 Amgevita.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Amgevita deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Amgevita 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 Amgevita en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del TNF.

Tuberculosis

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos casos 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 Amgevita, 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 (p. ej., radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Amgevita. 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, aún 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 Amgevita.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Amgevita, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Amgevita 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Los pacientes que reciben Amgevita 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 (p. ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Amgevita.

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, coccidioisimicosis, blastomycosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores de 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 Amgevita y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado con casos de reciente 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 el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de AMGEVITA en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición.

Neoplasias

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

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 del riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada comparada 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 representan 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 estaban recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfomas 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 de azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6 mercaptopurina y adalimumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con 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 AMGEVITA.

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 AMGEVITA.

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 de 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 (p. ej., 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 AMGEVITA e iniciarse la terapia apropiada.

La cubierta de la aguja de la jeringa contine caucho natural (látex). Esto puede causar reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

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 (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de adalimumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Amgevita. Se debe aconsejar la discontinuación de la terapia con Amgevita en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración Concomitante de Farmes Biológicas o Antagonistas del TNF:

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra, otros antagonistas del TNF y 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, se pueden presentar toxicidades similares de la

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros Farmes biológicos (p. ej., 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 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, y 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 a 226 pacientes adultos con artritis reumatoide 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 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 placebos 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 Amgevita.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que se tratan con Amgevita 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

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

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con Amgevita puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab 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 Amgevita, 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 10,3% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2,2% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis

Adalimumab fue estudiado en 8.152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5.312 pacientes que recibieron adalimumab y 3.133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6,1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5,8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 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: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). 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 Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. 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 coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas. |
| Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)* | Común | Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas). |
| | Poco común | 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, hipofosfatemia, deshidratación. |
| Trastornos psiquiátricos | Común | Alteraciones del humor (incluyendo depresión), |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Sistema/órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|------------|--|
| | | ansiedad, insomnio. |
| Trastornos del sistema nervioso* | Muy común | Cefalea. |
| | Común | Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa. |
| | Poco común | Tremor, neuropatía. |
| | Raro | Esclerosis múltiple. |
| Trastornos oculares | Común | Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular. |
| | Poco común | Diplopía. |
| Trastornos del oído y del laberinto | Común | Vértigo. |
| | Poco común | Sordera, tinitus. |
| Trastornos cardiacos* | Común | Taquicardia. |
| | Poco común | Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva. |
| | Raro | Paro cardiaco. |
| Trastornos vasculares | Común | Hipertensión, rubor, hematoma. |
| | Poco común | Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino* | Común | Tos, asma, disnea. |
| | Poco común | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis. |
| Trastornos gastrointestinales | Muy común | Dolor abdominal, náuseas 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 coledocolitiasis, 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 musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Muy común | Dolor musculoesquelético. |
| | Común | Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre). |
| | Poco común | Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico. |
| Trastornos renales urinarios | Común | Hematuria, insuficiencia renal. |
| | Poco común | Nocturia. |
| Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas | Poco común | Disfunción eréctil. |

Acta No. 02 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 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. |

* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

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 pivotaes controlados en adultos y niños, 13,6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7,6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,45 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605,3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258,9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6,0 (3,7; 9,8) por 1.000 pacientes-año entre 4.622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre 2.828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5,1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4,0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9,7 (6,6; 14,3) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 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 2,6 (1,2; 5,5) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,7 (0,1; 5,2) por 1.000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0,7 (0,2; 3,0) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1.5 (0,4; 5,9) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8,8 por 1.000 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 10,3 por 1.000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,4 por 1.000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3,4 años e incluyó 5.727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24.568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3.989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios 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 (p. ej., 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 AMGEVITA 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 periodo de control que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x 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 (p. ej., 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 de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0,9% de los 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 periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x 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 de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa recibiendo control, en un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1,8% de los pacientes tratados adalimumab y 1,8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2,1% de pacientes tratados con adalimumab y 0,8% de pacientes tratados con control.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el ensayo *JIA*, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

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% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado 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 recibieron bloqueadores del *TNF*, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios en adultos con enfermedad de Crohn, se observó una incidencia más alta de eventos adversos relacionados con malignidad e infección seria con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparados con adalimumab solo.

Reacciones adversas adicionales por 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 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

| Sistema/órgano | Reacción adversa |
|----------------|------------------|
| Infecciones e | Diverticulitis. |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Sistema/órgano | Reacción adversa |
|---|--|
| infestaciones | |
| 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. |
| 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. |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Síndrome similar al lupus. |
| Trastornos cardiacos | Infarto al miocardio. |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Fiebre. |

* Para mayor información ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Quando 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 de 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 suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloquinina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio

Vía de administración:

Subcutánea (SC)

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Dosis

Adultos

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados en semanas alternas, en dosis única y por vía subcutánea (SC). Pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita, el Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros (FARMES). En artritis reumatoide algunos pacientes que no



toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana.

Enfermedad de crohn: El régimen de dosificación recomendado de Amgevita para pacientes adultos con enfermedad de crohn inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg al día por 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 (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. 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 Amgevita para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg 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 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 (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. 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 AMGEVITA a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2 a 8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Psoriasis en placa: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguidos por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Pediatría

Artritis idiopática juvenil poliarticular: La dosis de adalimumab recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita.

| Pacientes pediátricos (4 a 17 años) | Dosis |
|---|---------------------------|
| 15 kg (33 lbs) a menor a 30 kg (66 lbs) | 20 mg en semanas alternas |
| Mayor o igual a 30 kg (66 lbs) | 40 mg en semanas alternas |

Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular.

Enfermedad de crohn en pediatría:

Pacientes con enfermedad de crohn severamente activa y 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 20 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 como sigue:

- Para enfermedad de crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 de menos de 6 años de edad con enfermedad de crohn.

Psoriasis en placa en pediatría: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes a partir de los 4 años de edad con un peso corporal de 47 kg o más es de 40 mg por vía subcutánea, administrados una vez a la semana las dos primeras dosis, y las cada dos semanas las dosis posteriores.

La continuación de la terapia después de 16 semanas se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no presenten respuesta dentro de este periodo.

En caso de que se indique el retratamiento con Amgevita, deberán seguirse las indicaciones anteriores sobre dosis y duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa se ha evaluado durante una media de 13 meses.

No existen usos relevantes de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10- 8.1.13.0.N30

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos PGR, se considera que los datos y documentación entregada dan respuesta a lo solicitado.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2.5 MVASI®

Expediente : 20149223
Radicado : 20181160608 / 20181254339
Fecha : 11/12/2018
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 25mg de bevacizumab

Forma farmacéutica:
Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:
Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)
MVASI, en asociación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:
MVASI, agregado a quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

MVASI, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recidivante e irresecable, con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)
MVASI, está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Cáncer epitelial de ovario

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MVASI, 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 citorreducción sub-óptima o no cirugía de citorreducción y estadio IV.

Carcinoma de cuello uterino

MVASI, en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento de pacientes con 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 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 fistulas. 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 02 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

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.
- 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.

Tabla de reacciones adversas

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,

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 doxorubicina 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Reacciones adversas por frecuencia

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuente | Frecuente | Poco frecuente | Rara | Muy rara | Frecuencia desconocida |
|---|---|---|----------------|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | | Sepsis, Abscesos ^{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, Síncopa, 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} |

Acta No. 02 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 | Muy frecuente | Frecuente | Poco frecuente | Rara | Muy rara | Frecuencia desconocida |
|---|---|---|----------------|------|----------|---|
| 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 |
| 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 mandibular ^{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 | | | | | |

Quando 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.

^a Para obtener mayor información, por favor remitase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".

^b 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).

^c Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.

^d Para obtener información adicional remitase a la siguiente sección "Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas".

^e Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

^f Observado únicamente en población pediátrica.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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, Abscesos ^{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, Vómito, 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 eritrodismesia palmoplantar | | | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda | | | | Osteonecrosis de la mandíbula ^{b,c} |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | | | |
|---|-----------------|--|--|--|--------------------------------------|
| Trastornos renales y urinarios | | Proteinuria ^{a,b} | | | |
| Trastornos del sistema reproductor y las mamas | | 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

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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 ostomías 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(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,

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 MVASI. 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 (véase a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (véanse la sección 4.4 y Experiencia posterior a la comercialización abajo)

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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 ≥ 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, hipocalemia, 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 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (véanse las secciones 4.4 y 4.8 en Tromboembolismo). 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.

MVASI 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 fistulas (rara) (véase también la sección 4.4) |
| 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/sarpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito (véase también la sección 4.4 y <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión</i> mencionadas anteriormente) |
| Trastornos del sistema nervioso | Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (véase también la sección 4.4 e <i>Hipertensión</i> en la sección 4.8) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara) (véase la sección 4.4) |
| Trastornos vasculares | Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de sunitinib . Para mayor información sobre <i>Proteinuria</i> véase la sección 4.4 y <i>Proteinuria</i> en la sección 4.8. |
| 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 bifosfonatos intravenosos y/o un antecedente de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos (véase también la sección 4.4) Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (véase la sección 4.8, Población pediátrica) |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas (véase la sección 4.6) |

* Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de ensayos clínicos.

Reporte de presuntas reacciones adversas

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

MVASI se debe administrar bajo la supervisión de un médico capacitado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de MVASI, 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MVASI se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego MVASI como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de MVASI 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 (véase la sección 5.1).

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 MVASI y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de MVASI 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 MVASI 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 MVASI 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

MVASI se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de MVASI 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 MVASI es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma de cuello uterino

MVASI se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de MVASI 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 (véase la sección 5.1).

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 (véase la sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática (véase la sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. MVASI 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

MVASI 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.

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente como se describe en la sección 4.4.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

La sección 6.4 contiene las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración. Las infusiones de MVASI 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 6.4.

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. 2018013178 emitido mediante Acta No. 14 numeral 3.2.2.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 2 de junio del 2018
- Información para prescribir Versión 2 de junio del 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica, para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 25mg de bevacizumab

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

- **Agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.**
- **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).

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

En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fistulas 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 fistulas. 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

Acta No. 02 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 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 (endofalmitis 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:

Resumen del perfil de seguridad

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.
- Tromboembolismo arterial.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Tabla de reacciones adversas

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.



La salud
es de todos

Minsalud

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 doxorubicina 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.

Acta No. 02 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





Tabla 1: Reacciones adversas por frecuencia

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuente | Frecuente | Poco frecuente | Rara | Muy rara | Frecuencia desconocida |
|---|---|---|----------------|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | | Sepsis, <u>Abscesos^{b,d}</u> , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias | | Fascitis <u>necrotizante^a</u> | | |
| Trastornos del sistema linfático y de la sangre | Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b , Trombocitopenia | Anemia, <u>Linfopenia</u> | | | | |
| Trastornos del sistema inmune | | Hipersensibilidad, Reacciones a la <u>infusión^{a,b,d}</u> | | | | |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia | Deshidratación | | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensitiva <u>periférica^b</u> , Disartria, Cefalea, Disgeusia | Accidente cerebrovascular, Síncopa, Somnolencia | | Síndrome de encefalopatía posterior <u>reversible^{a,b,d}</u> | Encefalopatía <u>hipertensiva^a</u> | |
| Trastornos oculares | Trastorno ocular, Aumento de la <u>lacrimación</u> | | | | | |
| 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 <u>renal^{a,b}</u> |

Acta No. 02 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 | Muy frecuente | Frecuente | Poco frecuente | Rara | Muy rara | Frecuencia desconocida |
|---|---|--|----------------|------|----------|---|
| 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 , Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{d,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia | | | | Úlcera gastrointestinal ^a |
| 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 mandibular ^{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 | | | | | |

Quando 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.

^a Para obtener mayor información, por favor remitase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".

^b 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).

^c Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.

^d Para obtener información adicional remitase a la siguiente sección "Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas".

^e Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

^f Observado únicamente en población pediátrica.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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, Abscesos ^{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, Vómito, 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 eritrodismesia palmoplantar | | | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda | | | | Osteonecrosis de la mandíbula ^{b,c} |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | | | |
|---|-----------------|--|--|--|--------------------------------------|
| Trastornos renales y urinarios | | Proteinuria ^{a,b} | | | |
| Trastornos del sistema reproductor y las mamas | | Dolor pélvico | | | Insuficiencia ovárica ^{a,b} |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | | | | | Anomalías fetales ^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

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 ostomías 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).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 MVASI. 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (véanse las sección 4.4 y Experiencia posterior a la comercialización abajo)

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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 (véanse las secciones 4.4 y 4.8 en Tromboembolismo). 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.

Acta No. 02 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

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 \leq 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.

MVASI 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.

Acta No. 02 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





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 fistulas (rara) (véase también la sección 4.4) |
| 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/sarpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito (véase también la sección 4.4 y <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión</i> mencionadas anteriormente) |
| Trastornos del sistema nervioso | Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (véase también la sección 4.4 e <i>Hipertensión</i> en la sección 4.8) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara) (véase la sección 4.4) |
| Trastornos vasculares | Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de <i>sunitinib</i> . Para <i>mayor información</i> sobre <i>Proteinuria</i> véase la sección 4.4 y <i>Proteinuria</i> en la sección 4.8. |
| Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino | Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente) |
| Trastornos gastrointestinales | Úlcera gastrointestinal (desconocida) |
| Trastornos hepato biliares | 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 bifosfonatos intravenosos y/o un antecedente de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos (véase también la sección 4.4) Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (véase la sección 4.8, Población pediátrica) |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias <i>embriotóxicas</i> conocidas (véase la sección 4.6) |

* Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

MVASI se debe administrar bajo la supervisión de un médico capacitado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de MVASI, 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MVASI se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego MVASI como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de MVASI 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 MVASI y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de MVASI 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 MVASI 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 MVASI 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

MVASI se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de MVASI 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Carcinoma de cuello uterino

MVASI se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de MVASI 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. MVASI 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

MVASI 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. 02 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 como se describe en la sección 4.4.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

La sección 6.4 contiene las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración. Las infusiones de MVASI 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 6.4.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR se considera que los datos y documentación entregada dan respuesta a lo solicitado.

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

3.2.6 BISINTEX

Expediente : 20143846

Radicado : 20181076807 / 20181108672 / 20181084863 / 20181085432 / 20181114023 / 20181123822 / 20181186489 / 20181246906

Fecha : 30/11/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Fabricante : Biocon Limited

Composición:

Cada vial contiene polvo liofilizado con 150 mg de trastuzumab.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial contiene polvo liofilizado con 440 mg de trastuzumab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Cáncer de mama:

Adyuvante en el tratamiento de cáncer de mama:

El trastuzumab se indica para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama que sobre-expresa el HER2+ positivo.

- Como adyuvante de un régimen de tratamiento consistente en doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel.
- Como adyuvante en un régimen de tratamiento con docetaxel y carboplatino.
- Como agente único después de la terapia multimodal basada en antraciclinas.

Cáncer de mama metastásico:

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que tienen tumores que sobre-expresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

- En combinación: con paclitaxel para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2
- Como agente único: tratamiento del cáncer de mama HER2+, en pacientes que han recibido uno o más regímenes de quimioterapia para enfermedad metastásica.

Otras indicaciones de Trastuzumab:

- Cáncer de Mama Temprano (CMT)
- Cáncer gástrico metastásico (CGM): Tratamiento de pacientes que sobre-expresan HER2+, con diagnóstico de cáncer gástrico metastásico o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo.

Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Cardiomiopatía:

El trastuzumab puede causar hipertensión, disfunción cardíaca ventricular izquierda, arritmias, insuficiencia cardíaca incapacitante, cardiomiopatía y/o muerte de origen cardiogénico. También puede causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre los pacientes que reciben trastuzumab como agente único o como terapia combinada, hay un aumento de 4-6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática, en comparación con aquellos que no reciben trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando se administra trastuzumab con una antraciclina.

Suspender el trastuzumab cuando hay una disminución absoluta $\geq 16\%$ de la FEVI a partir de los valores previos al tratamiento, o un valor de la FEVI por debajo de los límites considerados normales, y una disminución absoluta $\geq 10\%$ de la FEVI a partir de los valores previos al tratamiento. No se ha estudiado la seguridad de continuar o reanudar el trastuzumab en pacientes con disfunción cardíaca ventricular izquierda inducida por trastuzumab.

Los pacientes que reciben antraciclina, después de suspender el trastuzumab, tiene un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

Monitorización Cardíaca:

Por lo anterior se recomienda llevar a cabo una evaluación cardíaca exhaustiva, incluyendo la historia, el examen físico y la determinación de la FEVI mediante ecocardiograma o escaneo con MUGA.

Se recomienda el siguiente esquema:

- Medir la FEVI inicial, inmediatamente antes del inicio del trastuzumab
- Medir la FEVI cada 3 meses, durante y después de la finalización de trastuzumab.
- Repetir la medición de la FEVI a intervalos de 4 semanas si se suspende el trastuzumab por disfunción cardíaca ventricular izquierda significativa.

- Medir la FEVI cada 6 meses, durante al menos 2 años después de finalizar el trastuzumab como componente de la terapia adyuvante.

Reacciones a la infusión:

Se pueden manifestar como un complejo de síntomas que se caracteriza por: fiebre y escalofríos, en ocasiones náuseas, vómitos, dolor en los sitios del tumor, cefalea, hipotensión, erupción cutánea, astenia mareos y disnea.

Toxicidad Pulmonar:

Se puede presentar toxicidad pulmonar grave y fatal.

La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, insuficiencia pulmonar e hipoxia, edema pulmonar no cardiogénico, fibrosis pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad embriofetal:

El Trastuzumab puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. En su utilización clínica, el uso durante el embarazo se asoció con casos de oligohidramnios que se puede asociar con hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

Toxicidad hematológica:

Se ha reportado exacerbación de neutropenia inducida por quimioterapia, la incidencia de neutropenia grado 3-4, y de neutropenia febril, fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora, en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Reacciones adversas:

- Cardiomiopatía.
- Reacciones a la infusión.
- Toxicidad Embrionaria y Fetal.
- Toxicidad Pulmonar.
- Toxicidad hematológica: Exacerbación de Neutropenia inducida por quimioterapia.

Otras reacciones adversas reportadas:

Fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, infecciones, aumento de la tos, cefalea, fatiga, disnea, erupción cutánea, neutropenia, anemia y mialgia.

Interacciones:

Los pacientes que reciben antraciclina, después de suspender el trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de eliminación del trastuzumab. Se recomienda evitar la administración de antraciclina hasta por 7 meses, después de suspender el trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas con trastuzumab, la función cardíaca debe ser cuidadosamente monitoreada.

Las concentraciones medias de trastuzumab en suero, cuando se administraron en combinación con paclitaxel, se elevaron consistentemente aproximadamente 1,5 veces en comparación con las concentraciones séricas de trastuzumab usadas en combinación con antraciclina más ciclofosfamida. En estudios con primates, la administración de trastuzumab con paclitaxel dio como resultado una reducción en la eliminación de trastuzumab. Los niveles séricos de trastuzumab en combinación con cisplatino, doxorubicina o epirubicina más ciclofosfamida no sugirieron ninguna interacción.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración:
Intravenosa.

Nota: No se debe administrar en bolo IV.

Dosificación y Grupo etario:

Nota importante:

La prueba de HER2 es obligatoria antes del inicio de la terapia con trastuzumab. Trastuzumab debe administrarse como infusión intravenosa. No administrar como un bolo intravenoso.

Posología:

Cáncer de mama metastásico:

Programación semanal

Dosis de Carga:

La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal. Trastuzumab se administra como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión.

La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar tales síntomas. La infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyan.

Dosis subsiguientes:

La dosis semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg/kg de peso corporal. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión.

Programación cada 3 semanas:

Dosis de carga inicial de 8 mg/kg seguido por 6 mg/kg de peso corporal 3 semanas más tarde y luego 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas administrados como infusiones durante aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos.

NOTA: Si el paciente omite una dosis de trastuzumab en una semana o menos, debe administrarse la dosis habitual de trastuzumab (6 mg/kg) lo antes posible (no esperar

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hasta el siguiente ciclo planeado). Posteriormente se administrarán dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas, de acuerdo con el esquema anterior.

Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por más de una semana, debe administrarse una dosis de re-carga (8 mg/kg durante aproximadamente 90 minutos). Posteriormente se deben administrar dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese punto.

Reducción de la dosis:

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con la terapia con trastuzumab durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados cuidadosamente para descartar complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Se deben seguir las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Cáncer de mama temprano:

La prueba de HER2 es obligatoria antes del inicio de la terapia con trastuzumab. Trastuzumab debe administrarse como infusión intravenosa. No administrar en forma de bolo.

Programación semanal:

Dosis de carga: La dosis inicial recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal. Trastuzumab se administra como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar tales síntomas. La infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyen.

Dosis subsiguientes:

La dosis semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg/kg de peso corporal. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos, u otros síntomas asociados a la infusión.

Programación cada 3 semanas:

Dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguido por 6 mg/kg de peso corporal 3 semanas más tarde y luego, 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas administrados como infusiones durante aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



NOTA: Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por una semana o menos, entonces se debe administrar la dosis habitual de trastuzumab (6 mg/kg) lo antes posible (no espere hasta el siguiente ciclo planeado). Posteriormente se administrarán dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas, de acuerdo con el esquema anterior. Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por más de una semana, debe administrarse una dosis de re-carga (8 mg/kg durante aproximadamente 90 minutos). Posteriormente se deben administrar una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese punto.

Reducción de la dosis:

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con la terapia con trastuzumab durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados cuidadosamente para evaluar las complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Se deben seguir las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico:

Secuencia cada 3 semanas:

La dosis de carga inicial recomendada es de 8mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada a intervalos de tres semanas es de 6mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico:

Duración del tratamiento:

Los pacientes con cáncer de mama o cáncer gástrico deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero.

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. 2018010469 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.2.2.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181076807

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica, para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene polvo liofilizado con 150 mg de trastuzumab.

Cada vial contiene polvo liofilizado con 440 mg de trastuzumab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

cáncer de mama

cáncer de mama metastásico (cmm):

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 aromataasa para el tratamiento de pacientes con cmm conreceptoreshormonales.

cáncer de mama precoz (cmp):

está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz(cmp)her2- positivo:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

cáncer gástrico avanzado:

en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (i.v.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica her2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Cardiomiopatía:

El trastuzumab puede causar hipertensión, disfunción cardíaca ventricular izquierda, arritmias, insuficiencia cardíaca incapacitante, cardiomiopatía y/o muerte de origen cardiogénico. También puede causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Entre los pacientes que reciben trastuzumab como agente único o como terapia combinada, hay un aumento de 4-6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática, en comparación con aquellos que no reciben trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando se administra trastuzumab con una antraciclina.

Suspender el trastuzumab cuando hay una disminución absoluta $\geq 16\%$ de la FEVI a partir de los valores previos al tratamiento, o un valor de la FEVI por debajo de los límites considerados normales, y una disminución absoluta $\geq 10\%$ de la FEVI a partir de los valores previos al tratamiento. No se ha estudiado la

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seguridad de continuar o reanudar el trastuzumab en pacientes con disfunción cardíaca ventricular izquierda inducida por trastuzumab.

Los pacientes que reciben antraciclina, después de suspender el trastuzumab, tiene un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

Monitorización Cardíaca:

Por lo anterior se recomienda llevar a cabo una evaluación cardíaca exhaustiva, incluyendo la historia, el examen físico y la determinación de la FEVI mediante ecocardiograma o escaneo con MUGA.

Se recomienda el siguiente esquema:

- **Medir la FEVI inicial, inmediatamente antes del inicio del trastuzumab**
- **Medir la FEVI cada 3 meses, durante y después de la finalización de trastuzumab.**
- **Repetir la medición de la FEVI a intervalos de 4 semanas si se suspende el trastuzumab por disfunción cardíaca ventricular izquierda significativa.**

- **Medir la FEVI cada 6 meses, durante al menos 2 años después de finalizar el trastuzumab como componente de la terapia adyuvante.**

Reacciones a la infusión:

Se pueden manifestar como un complejo de síntomas que se caracteriza por: fiebre y escalofríos, en ocasiones náuseas, vómitos, dolor en los sitios del tumor, cefalea, hipotensión, erupción cutánea, astenia mareos y disnea.

Toxicidad Pulmonar:

Se puede presentar toxicidad pulmonar grave y fatal.

La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, insuficiencia pulmonar e hipoxia, edema pulmonar no cardiogénico, fibrosis pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Toxicidad embriofetal:

El Trastuzumab puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. En su utilización clínica, el uso durante el embarazo se asoció con casos de oligohidramnios que se puede asociar con hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

Toxicidad hematológica:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado exacerbación de neutropenia inducida por quimioterapia, la incidencia de neutropenia grado 3-4, y de neutropenia febril, fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora, en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Reacciones adversas:

- Cardiomiopatía.
- Reacciones a la infusión.
- Toxicidad Embrionaria y Fetal.
- Toxicidad Pulmonar.
- Toxicidad hematológica: Exacerbación de Neutropenia inducida por quimioterapia.

Otras reacciones adversas reportadas:

Fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, infecciones, aumento de la tos, cefalea, fatiga, disnea, erupción cutánea, neutropenia, anemia y mialgia.

Interacciones:

Los pacientes que reciben antraciclina, después de suspender el trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de eliminación del trastuzumab. Se recomienda evitar la administración de antraciclina hasta por 7 meses, después de suspender el trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas con trastuzumab, la función cardíaca debe ser cuidadosamente monitoreada.

Las concentraciones medias de trastuzumab en suero, cuando se administraron en combinación con paclitaxel, se elevaron consistentemente aproximadamente 1,5 veces en comparación con las concentraciones séricas de trastuzumab usadas en combinación con antraciclina más ciclofosfamida. En estudios con primates, la administración de trastuzumab con paclitaxel dio como resultado una reducción en la eliminación de trastuzumab. Los niveles séricos de trastuzumab en combinación con cisplatino, doxorubicina o epirubicina más ciclofosfamida no sugirieron ninguna interacción.

Vía de administración:

Intravenosa.

Nota: No se debe administrar en bolo IV.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Nota importante:

La prueba de HER2 es obligatoria antes del inicio de la terapia con trastuzumab. Trastuzumab debe administrarse como infusión intravenosa. No administrar como un bolo intravenoso.

Posología:

Cáncer de mama metastásico:

Programación semanal

Dosis de Carga:

La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal. Trastuzumab se administra como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión.

La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar tales síntomas. La infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyan.

Dosis subsiguientes:

La dosis semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg/kg de peso corporal. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión.

Programación cada 3 semanas:

Dosis de carga inicial de 8 mg/kg seguido por 6 mg/kg de peso corporal 3 semanas más tarde y luego 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas administrados como infusiones durante aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos.

NOTA: Si el paciente omite una dosis de trastuzumab en una semana o menos, debe administrarse la dosis habitual de trastuzumab (6 mg/kg) lo antes posible (no esperar hasta el siguiente ciclo planeado). Posteriormente se administrarán dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas, de acuerdo con el esquema anterior.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por más de una semana, debe administrarse una dosis de re-carga (8 mg/kg durante aproximadamente 90 minutos). Posteriormente se deben administrar dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese punto.

Reducción de la dosis:

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con la terapia con trastuzumab durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados cuidadosamente para descartar complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Se deben seguir las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Cáncer de mama temprano:

La prueba de HER2 es obligatoria antes del inicio de la terapia con trastuzumab. Trastuzumab debe administrarse como infusión intravenosa. No administrar en forma de bolo.

Programación semanal:

Dosis de carga: La dosis inicial recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal. Trastuzumab se administra como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos u otros síntomas asociados a la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar tales síntomas. La infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyen.

Dosis subsiguientes:

La dosis semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg/kg de peso corporal. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser observados por fiebre y escalofríos, u otros síntomas asociados a la infusión.

Programación cada 3 semanas:

Dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguido por 6 mg/kg de peso corporal 3 semanas más tarde y luego, 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas administrados como infusiones durante aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



NOTA: Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por una semana o menos, entonces se debe administrar la dosis habitual de trastuzumab (6 mg/kg) lo antes posible (no espere hasta el siguiente ciclo planeado). Posteriormente se administrarán dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas, de acuerdo con el esquema anterior. Si el paciente omite una dosis de trastuzumab por más de una semana, debe administrarse una dosis de re-carga (8 mg/kg durante aproximadamente 90 minutos). Posteriormente se deben administrar una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas a partir de ese punto.

Reducción de la dosis:

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con la terapia con trastuzumab durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados cuidadosamente para evaluar las complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Se deben seguir las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico:

Secuencia cada 3 semanas:

La dosis de carga inicial recomendada es de 8mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada a intervalos de tres semanas es de 6mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico:

Duración del tratamiento:

Los pacientes con cáncer de mama o cáncer gástrico deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En cuanto al plan de gestión del riesgo, la Sala considera que los datos y documentación entregada dan respuesta a lo solicitado.

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.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.4.1.1 SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 µg/Dosis

Expediente : 19918906
Radicado : 20181241621
Fecha : 21/11/2018
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada dosis contiene 160 µg Budesonida micronizada + 4.5 µg de fumarato de formoterol dihidratado.

Forma farmacéutica:

Polvo para inhalación

Indicaciones:

Asma: indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista β_2 de acción prolongada inhalados) en:

-pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción corta inhalados "según las necesidades" ó

-pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas β_2 de acción prolongada inhalados.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc): indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con epoc con un volumen espiratorio forzado en un segundo (fev1) <70% del valor normal previsto (post-broncodilatador) y antecedentes de exacerbaciones repetidas pese a un tratamiento regular con broncodilatadores

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la budesonida, al formoterol o a la lactosa inhalada. Se recomienda reducir la dosis paulatinamente al suspender el tratamiento. El tratamiento no debe comenzarse durante una exacerbación. Administrar con precaución a los pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada y cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares graves tales como cardiopatía isquémica arritmias o insuficiencia cardíaca severa. Debe tenerse precaución al tratarse pacientes con una prolongación del intervalo qtc. El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos puede potenciar el efecto hipopotasémico, por lo que deben vigilarse las concentraciones séricas de potasio durante el tratamiento del asma severa aguda. Debe evitarse el tratamiento concomitante con el ketoconazol u otros potentes inhibidores de la enzima cyp3a4" para el producto de la referencia.

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.
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Clave 4-2018
- Inserto para el paciente: Fuente: Doc ID-003951270 Versión 1.0

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

La dosis de Symbicort Turbuhaler se debe individualizar de acuerdo con la severidad de la enfermedad.

Asma

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Symbicort se puede usar según diferentes enfoques del tratamiento:

- A. Symbicort como tratamiento antiinflamatorio y de rescate.
- B. Symbicort como antiinflamatorio y rescate más terapia de mantenimiento.

Como una alternativa, Symbicort se puede usar en una terapia a dosis fija:

- C. Symbicort como terapia de mantenimiento.

A. Symbicort como terapia antiinflamatoria y de rescate (pacientes con enfermedad leve):

Symbicort es administrado a necesidad para el alivio de los síntomas del asma cuando ocurran, y para prevenir la broncoconstricción inducida por alérgenos o por ejercicio (o para prevenir síntomas en aquellas circunstancias reconocidas por el paciente como precipitantes de un ataque de asma). El componente formoterol en Symbicort Turbuhaler provee inicio rápido de acción (dentro de 1-3 minutos) con broncodilatación prolongada (al menos 12 horas después de una sola dosis) en obstrucción reversible de las vías aéreas. Se debe recomendar a los pacientes que siempre tengan Symbicort disponible para el alivio de los síntomas.

Estudios clínicos han demostrado que el tratamiento antiinflamatorio y de rescate con Symbicort provee reducciones significativas en las exacerbaciones severas, y que fue estadísticamente superior para el control diario de los síntomas del asma, comparado con una terapia con β_2 agonista de acción corta.

Dosis recomendada:

Los médicos deben comentar con los pacientes los patrones de exposición a alérgenos y ejercicio, y tenerlos en cuenta al recomendar la frecuencia de la dosis.

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): Los pacientes se deben administrar 1 inhalación a necesidad en respuesta a los síntomas y para prevenir la broncoconstricción inducida por alérgeno o ejercicio para controlar el asma. Si los síntomas persisten después de unos pocos minutos, se debe administrar una inhalación adicional. No se deben administrar más de 6 inhalaciones en una ocasión individual.

Normalmente no se requiere una dosis total diaria de más de 8 inhalaciones, aunque se puede usar una dosis total diaria hasta de 12 inhalaciones temporalmente. Los pacientes que usen más de 8 inhalaciones diarias se deben volver a evaluar en busca de explicaciones alternativas de los síntomas persistentes.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños menores de 12 años: No se ha estudiado la eficacia y seguridad de Symbicort como terapia antiinflamatoria y de rescate en niños menores de 12 años.

B. Symbicort como antiinflamatorio y de rescate más terapia de mantenimiento:

Cuando se requiere un tratamiento de mantenimiento con una combinación de corticosteroide inhalado y β 2 agonista de acción prolongada, Symbicort es administrado como terapia antiinflamatoria y rescate y, además, los pacientes se administran una dosis diaria de mantenimiento de Symbicort. Las inhalaciones a necesidad proveen rescate rápido de los síntomas y mejor control global del asma. Se debe recomendar a los pacientes que tengan Symbicort disponible en todo momento para el rescate de los síntomas. No se requiere un inhalador adicional para el rescate de los síntomas.

Estudios clínicos han demostrado que Symbicort como antiinflamatorio y rescate más terapia de mantenimiento provee reducciones clínicamente representativas de las exacerbaciones severas, manteniendo al mismo tiempo el control de los síntomas, comparado con Symbicort como terapia de mantenimiento con un broncodilatador de acción corta adicional.

Dosis recomendada:

Los médicos deben comentar con los pacientes los patrones de exposición a alérgenos y de ejercicio, y tenerlos en cuenta al recomendar la frecuencia de la dosis.

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): Los pacientes se deben administrar 1 inhalación a necesidad en respuesta a los síntomas y para prevenir la broncoconstricción inducida por alérgenos o por ejercicio para controlar el asma. Si los síntomas persisten después de unos pocos minutos, se debe administrar una inhalación adicional. No se deben administrar más de 6 inhalaciones en una ocasión individual. Los pacientes también se deben administrar la dosis de mantenimiento recomendada, que es de 2 inhalaciones por día, administradas como una inhalación en la mañana y en la noche, o como 2 inhalaciones ya sea en la mañana o en la noche. Para algunos pacientes, puede ser apropiada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones dos veces al día.

Normalmente no se requiere una dosis total diaria de más de 8 inhalaciones, aunque se puede usar una dosis total diaria hasta de 12 inhalaciones temporalmente. Si el paciente experimenta deterioro de los síntomas después de administrar la terapia de

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mantenimiento apropiada e inhalaciones adicionales a necesidad, se debe volver a evaluar en busca de explicaciones alternativas de los síntomas persistentes.

Niños menores de 12 años: El uso de Symbicort como antiinflamatorio y rescate más terapia de mantenimiento no es recomendado en niños.

C. Symbicort como terapia de mantenimiento (dosis fija):

Cuando se requiere un tratamiento de mantenimiento con una combinación de corticosteroide inhalado y $\beta 2$ agonista de acción prolongada, Symbicort se administra como tratamiento a una dosis fija diaria, con un broncodilatador de acción corta adicional para el rescate de los síntomas. Se debe recomendar a los pacientes que tengan disponible en todo momento su broncodilatador de acción corta adicional para el rescate de los síntomas.

Dosis recomendada:

Adultos (18 años y mayores): 1-2 inhalaciones dos veces al día. En algunos casos se pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día como dosis de mantenimiento o temporalmente durante el empeoramiento del asma.

Adolescentes (12-17 años): 1-2 inhalaciones dos veces al día.

Niños menores de 12 años: El uso de Symbicort como terapia de mantenimiento no es recomendado en niños.

Cuando se haya logrado el control, se debe titular la dosis hasta la mínima a la cual se mantenga el control efectivo de los síntomas.

EPOC

Adultos (18 años y mayores): 2 inhalaciones dos veces al día.

Dosis máxima diaria: 4 inhalaciones.

Información general

Si los pacientes se administran Symbicort como terapia de mantenimiento, deben recibir instrucción de administrar la dosis de mantenimiento de Symbicort Turbuhaler, incluso cuando estén asintomáticos, para obtener un beneficio óptimo.

No existen requerimientos especiales de dosificación para pacientes ancianos.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existen datos disponibles sobre el uso de Symbicort en pacientes con alteración hepática o renal. Considerando que budesonida y formoterol son eliminados principalmente a través de metabolismo hepático, se podría esperar una exposición aumentada en pacientes con enfermedades hepáticas severas.

Nuevas indicaciones:

Asma

Symbicort® Turbuhaler® está indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para tratamiento del asma para lograr su control general, incluyendo la prevención y rescate de los síntomas, como también la reducción del riesgo de exacerbaciones.

Symbicort® Turbuhaler® es adecuado para cualquier severidad del asma, cuando sea apropiado el uso de corticosteroides inhalados.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC con un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) <70% del valor normal previsto (post-broncodilatador) y antecedentes de exacerbaciones repetidas pese a un tratamiento regular con broncodilatadores.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la budesonida, al formoterol o la lactosa inhalada

Precauciones y advertencias:

- Disminuir paulatinamente la dosis al suspender el tratamiento ya que no debe cesarse abruptamente su administración. No se debe considerar la posibilidad de retirar por completo los corticosteroides inhalados, a menos que se requiera temporalmente confirmar el diagnóstico de asma.
- Consultar al médico si el tratamiento es ineficaz, si hay deterioro repentino y progresivo de los síntomas o si excede la dosis máxima recomendada.
- Los pacientes deben tener su inhalador de rescate disponible en todo momento y usar la dosis de mantenimiento de Symbicort® prescrita inclusive si están asintomáticos.
- Se debe considerar reducir la dosis de manera gradual cuando los síntomas del asma se encuentren controlados.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Para el tratamiento de exacerbaciones severas, un producto combinado de corticosteroide inhalado y $\beta 2$ agonista de acción prolongada solamente no es suficiente.
- No hay datos disponibles de uso del producto en pacientes con EPOC con un VEF1 > 50 % del valor previsto normal anterior al broncodilatador y con un VEF1 < 70 % del valor previsto normal posterior al broncodilatador
- En caso de broncoespasmo paradójico, interrumpir el producto de inmediato, evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa de ser necesario.
- Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado particularmente con dosis altas durante periodos prolongados. Esto es menos probable que con los corticosteroides orales.
- Monitorear crecimiento en pacientes pediátricos. Si hay retraso en crecimiento, reevaluar la terapia para reducir dosis de corticosteroides inhalados.
- Considerar posibles efectos en la densidad ósea, especialmente cuando se usan dosis altas durante largo tiempo en pacientes con riesgo coexistente de osteoporosis.
- En caso de suponer función suprarrenal disminuida por uso previo de esteroides orales, tener precaución al transferir pacientes a terapia con el producto. Monitorear regularmente la función del eje hipotalámico-hipófisis -suprarrenal en estos pacientes.
- Si el paciente transferido de la terapia oral al producto experimenta acción de los esteroides sistémicos menor con síntomas de alergias ó artritis, como rinitis, eczema, dolor muscular y en articulaciones, iniciar tratamiento específico para estas afecciones. En algunos casos puede ser necesario un aumento de la dosis temporal de corticosteroides orales.
- Para reducir riesgo de candidiasis bucofaringea, enjuagar la boca con agua luego de inhalar el producto.
- Evitar el tratamiento concomitante con el itraconazol y el ritonavir u otros potentes inhibidores de la enzima CYP3A4
- Administrar con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurismas u otros trastornos cardiovasculares graves tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca severa y pacientes con prolongación del intervalo QTc.
- Reevaluar dosis y necesidad de corticosteroides inhalados en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente, con infecciones fúngicas y virales de las vías respiratorias.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos puede potenciar el efecto hipopotasémico, por lo que deben vigilarse las concentraciones séricas de potasio durante el tratamiento del asma severa aguda.
- Se ha reportado aumento del riesgo de neumonía en pacientes en tratamiento de EPOC con corticosteroides inhalados, sin embargo, no se ha establecido una relación causal con los productos que contienen budesonida.
- Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, se debe considerar remitirlo a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos no deseados

Como Symbicort® contiene tanto budesónida como formoterol, puede ocurrir el mismo patrón de efectos no deseados que el que se registró para estas sustancias por separado. No se observó un aumento de la incidencia de las reacciones adversas después de la administración concomitante de los dos compuestos. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco más frecuentes son los efectos secundarios farmacológicamente predecibles de la terapia con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 , como temblores y palpitaciones. Estas tienden a ser leves y, generalmente, desaparecen después de unos pocos días de tratamiento.

A continuación, se muestran las reacciones adversas que se han asociado con la budesónida o el formoterol, ordenadas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen de esta forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1

| SOC (Sistema de clasificación de órganos) | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Frecuente | Infecciones por cándida en la orofaringe Neumonía (en pacientes con EPOC) |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|---|-----------------|--|
| Trastornos del sistema inmunitario | Rara | Reacciones de hipersensibilidad inmediatas y demoradas, p. ej., exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica |
| Trastornos endócrinos | Muy rara | Síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea. |
| Trastornos metabólicos y alimenticios | Rara | Hipopotasemia |
| | Muy rara | Hiperglucemia |
| Trastornos psiquiátricos | Poco frecuente | Agresión, hiperactividad psicomotora, ansiedad, trastornos del sueño. |
| | Muy rara | Depresión, cambios conductuales (predominantemente en niños) |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuente | Dolor de cabeza, temblores |
| | Poco frecuente | Mareos |
| | Muy rara | Alteraciones del gusto |
| Trastornos oculares | Poco frecuentes | Visión borrosa (ver también sección 4.4) |
| | Muy rara | Cataratas y glaucoma |
| Trastornos cardíacos | Frecuente | Palpitaciones |
| | Poco frecuente | Taquicardia |
| | Rara | Arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles |
| | Muy rara | Angina de pecho. Prolongación del intervalo QTc |
| Trastornos vasculares | Muy rara | Variaciones en la presión arterial |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuente | Irritación leve en la garganta, tos, ronquera |
| | Rara | Broncoespasmo |
| Trastornos gastrointestinales | Poco frecuente | Náuseas |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuente | Hematomas |
| Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo | Poco frecuente | Calambres musculares |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La infección por *Candida* en la orofaringe se debe a la eliminación farmacológica. Recomendar al paciente que se enjuague la boca con agua luego de cada dosis de mantenimiento minimizará el riesgo. La infección por *Candida* bucofaríngea usualmente responde a un tratamiento antimicótico tópico sin la necesidad de interrumpir el corticosteroide inhalado. Si ocurre la candidiasis bucofaríngea, los pacientes también deben enjuagarse la boca con agua luego las inhalaciones que sean necesarias.

Como con otra terapia para inhalación, puede ocurrir un broncoespasmo paradójico en casos muy raros, los cuales afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas, produciendo un aumento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar después de la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse de inmediato. Además, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Symbicort®, el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuera necesario.

Pueden producirse efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, en particular, en dosis altas recetadas durante períodos prolongados. Estos efectos son mucho menos probables que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características similares al síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. También puede producirse un aumento de la susceptibilidad a infecciones y disminución de la capacidad de adaptación a estrés. Los efectos probablemente dependen de la dosis, el tiempo de exposición, la exposición concomitante y previa a esteroides y la sensibilidad individual.

El tratamiento con agonistas adrenérgicos β_2 puede producir un aumento de los niveles de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos en sangre.

Población pediátrica

Se recomienda monitorear regularmente la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es probable que inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de proteasas del VIH) aumenten considerablemente los niveles plasmáticos de budesónida, y debe evitarse el uso concomitante. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y de budesónida debe ser lo más largo posible (ver sección 4.4). En pacientes que usan inhibidores de CYP3A4 potentes, no se recomienda la terapia antiinflamatoria y de rescate con Symbicort®.

El inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol, 200 mg una vez al día, aumentó los niveles plasmáticos de budesónida de administración oral concomitante (dosis única de 3 mg) en un promedio de seis veces. Cuando se administró ketoconazol 12 horas después de la budesónida, la concentración había aumentado, en promedio, solo tres veces, lo que demuestra que la separación de los tiempos de administración puede reducir el aumento de los niveles plasmáticos. Datos limitados sobre esta interacción para budesónida inhalada en dosis alta indican que el aumento considerable de los niveles plasmáticos (en promedio, de cuatro veces) puede ocurrir si itraconazol, 200 mg una vez al día, se administra de forma concomitante con la budesónida inhalada (dosis única de 1000 µg).

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueadores adrenérgicos beta pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol. Por lo tanto, Symbicort® no debe administrarse junto con bloqueadores adrenérgicos beta (incluidas gotas para ojos), a menos que haya razones de fuerza mayor.

El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoamino oxidasa y antidepresivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Asimismo, L-Dopa, L-tiroxina, oxitocina y alcohol pueden afectar la tolerancia cardíaca de los simpaticomiméticos de beta2.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa, entre ellos, agentes con propiedades similares, como furazolidona y procarbazona, pueden causar reacciones hipertensivas.

Hay un mayor riesgo de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de otros fármacos beta-adrenérgicos ó anticolinérgicos puede tener un posible efecto aditivo.

La hipopotasemia puede aumentar la disposición a tener arritmias en pacientes que son tratados con glucósidos digitálicos.

La hipopotasemia puede producirse por la terapia con agonistas de beta2 y puede potenciarse con el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, corticosteroides y diuréticos.

No se ha observado que la budesónida o el formoterol interactúen con ningún otro fármaco utilizado en el tratamiento del asma.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

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 explicar los diferentes valores en el volumen espiratorio forzado (VEF1), dado que el brazo con corticoide de los estudios allegados (Estudios SYGMA 1 y 2) arroja valores superiores que la asociación propuesta, lo que puede interpretarse que la monoterapia con corticoide es ventajosa en el control del asma. Se le recuerda al interesado que debe mantener en el ítem de advertencias el riesgo de muerte súbita asociada el uso de agentes “LABA”.

3.4.1.2 FUCIDIN® H CREMA

Expediente : 38622
Radicado : 20181240672
Fecha : 23/11/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada 100g contiene: 2g de Acido Fusidico + 1g de Acetato de Hidrocortisona

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:
Crema

Indicaciones:

Ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema se utiliza en el tratamiento de dermatopatías inflamatorias, en las cuales existe una infección bacteriana.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ácido fusídico/fusidato de sodio, acetato de hidrocortisona o a cualquiera de los excipientes.

Debido al contenido de corticosteroides, ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema está contraindicado en las siguientes condiciones:

Infecciones cutáneas primarias causadas por hongos, virus o bacterias, ya sea que no se han tratado o controlado con un tratamiento adecuado.

Manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis, ya sea sin tratar o no controladas por un tratamiento adecuado.

Dermatitis perioral y rosácea.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Debe evitarse el uso a largo plazo en terapia tópica continua con ácido fusídico/acetato de hidrocortisona. Dependiendo del sitio de aplicación, siempre debe considerarse una posible absorción sistémica del acetato de hidrocortisona durante el tratamiento con ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema. Debido al contenido de corticosteroide, ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema debe utilizarse con sumo cuidado en las zonas cercanas a los ojos. Evite el contacto de ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema con los ojos.

Puede ocurrir una supresión reversible del eje hipotálamo - pituitaria - adrenales (hpa por sus siglas en inglés: "hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression") causada por la absorción sistémica de corticosteroides tópicos. El ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema, deberá utilizarse con precaución en los niños, considerando que los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles que los adultos a la supresión del eje hpa inducido por corticosteroides tópicos, así como al síndrome de cushing. Se ha reportado la incidencia de resistencia bacteriana con el uso tópico de

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ácido fusídico. Al igual que todos los antibióticos, el uso prolongado o recurrente de ácido fusídico puede incrementar el riesgo para el desarrollo de resistencia a los antibióticos. El hecho de limitar la terapia con ácido fusídico con acetato de hidrocortisona por vía tópica, a no más de 14 días por cada ocasión, minimizará el riesgo de desarrollar resistencia. Lo descrito en el párrafo anterior también puede prevenir el riesgo de que la acción inmunosupresora del corticosteroide pueda enmascarar cualquier síntoma potencial de infecciones causadas por bacterias resistentes al antibiótico. Por causa del efecto inmunosupresor de los corticosteroides, ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema puede asociarse con el incremento en la susceptibilidad a infecciones, agravamiento de una infección existente y activación de infecciones latentes. Se recomienda que se cambie a una terapia sistémica en caso que la infección no pueda controlarse con el tratamiento tópico. El ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema contiene butilhidroxianisol, alcohol cetílico y sorbato de potasio. Estos excipientes pueden causar reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto). El butilhidroxianisol, también puede causar irritación en los ojos y membranas mucosas. Fertilidad, embarazo y lactancia embarazo: ácido fusídico: no se anticipan efectos durante el embarazo, considerando que la exposición sistémica al ácido fusídico es despreciable.

Acetato de hidrocortisona: una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 resultados de embarazo) indican que no hay efectos de malformación ni toxicidad al feto/neonato por causa de los corticosteroides. El ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema puede utilizarse durante el embarazo si es clínicamente necesario. Sin embargo, con base en un conocimiento general acerca de los corticosteroides, se debe tener precaución cuando se utilice ácido fusídico/acetato de hidrocortisona durante el embarazo. Lactancia: no se esperan efectos en recién nacidos/infantes ya que es insignificante la exposición sistémica al ácido fusídico/acetato de hidrocortisona aplicados tópicamente en un área limitada de la piel de la mujer. Ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema puede utilizarse durante la lactancia, pero se recomienda evitar la aplicación de ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema en las mamas. Fertilidad no existen estudios clínicos con ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema con respecto a la fertilidad. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante la influencia de ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 08 de Marzo de 2018
- Información para prescribir versión 18 de Febrero de 2018

Nuevas indicaciones:

Fucidin® H crema está indicada para el tratamiento de eczema y dermatitis, incluyendo eczema atópico, dermatitis irritante primaria y dermatitis alérgica y seborreica cuando se confirma o sospecha una infección secundaria con bacterias susceptibles al ácido fusídico.

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión 08 de Marzo de 2018**
- **Información para prescribir versión 18 de Febrero de 2018**

Nuevas indicaciones:

Fucidin® H crema está indicada para el tratamiento de eczema y dermatitis, incluyendo eczema atópico, dermatitis irritante primaria y dermatitis alérgica y seborreica cuando se confirma o sospecha una infección secundaria con bacterias susceptibles al ácido fusídico.

3.4.1.3 ZYTIGA® TABLETAS RECUBIERTAS 500 MG

Expediente : 20105885
Radicado : 20181235209

Acta No. 02 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 : 16/11/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de Nucleo - Fase Intragranular: Abiraterona Acetato

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Zytiga®, junto con prednisona o prednisolona, está indicado para: tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no presenten síntomas o estos sean muy leves, tras no haber tenido éxito con el tratamiento de privación de andrógenos. El tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano.

Contraindicaciones:

Embarazo

Precauciones y advertencias:

HiPertensión, hipocalcemia y retención de líquidos a causa de un exceso de mineralocorticoides.

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.
- Inserto versión Marzo 21 de 2017
- Información para prescribir versión Marzo 21 de 2017

Nuevas indicaciones:

Zytiga® en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) que sean asintomáticos o

Acta No. 02 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





levemente sintomáticos, tras el fracaso con el tratamiento de privación de andrógenos;

- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa conteniendo un taxano.

ZYTIGA® está indicado en combinación con prednisona o prednisolona y con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sin tratamiento hormonal previo (mHNCP, por sus siglas en inglés) o para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC, por sus siglas en inglés) de diagnosticado reciente de alto riesgo.

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.

3.4.1.4 KISQALI® 200MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20115059
Radicado : 20181243678
Fecha : 21/11/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de succinato de Ribociclib equivalente a Ribociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, cdk1), en combinación con letrozol, está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (rh) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2), como terapia endocrina inicial. En pacientes con cáncer de mama avanzado o

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metastásico con positividad de receptores hormonales (rh) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2). Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas cdki a la fecha no han demostrado incremento en la sobrevivida global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar

Contraindicaciones: Kisqali® está contraindicado en las pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: neutropenia: la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (74,3%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los datos de laboratorio) en el 59,6% de las pacientes que recibieron kisqali® + letrozol en el estudio clínico de fase iii. Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado en las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 afebril se interrumpirá la administración de kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 afebril, se interrumpirá la administración de kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior. En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos -ran- entre 500 y episodio de fiebre $>38,3^{\circ}\text{C}$ (o) fiebre superior a 38°C durante más de una hora y/o una infección concurrente) y en las que presenten neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Toxicidad hepatobiliar: en el ensayo clínico de fase iii se observaron elevaciones de las transaminasas. Se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la alt (kisqali + letrozol: 10,2%; placebo + letrozol: 1,2%) y de la ast (kisqali + letrozol: 6,9%; placebo + letrozol: 1,5%). En el ensayo clínico de fase iii y el estudio de fase ib. Con la biterapia de kisqali + letrozol, el 83,8% (31/37) de los episodios de elevación de la alt o la ast de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la alt y la ast no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la alt o la ast de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 57 días en el grupo tratado con kisqali + letrozol. La mediana del tiempo transcurrido

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ?2) fue de 24 días en el grupo tratado con kisqali + letrozol. En 4 pacientes (1,2%) se registraron elevaciones de la ast o la alt mayores

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
- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto (NPI) Ref. no. 2018-PSB/GLC-0935-s de fecha de distribución 09 de julio de 2018
- Declaración Sucinta (NSS): Ref. No. 2018-PSB/GLC-0935-s de fecha de distribución 09 de julio de 2018

Nueva dosificación:

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (3 comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos (véase el apartado INTERACCIONES).

Para obtener información de la posología y administración del inhibidor de la aromataasa, consulte la información completa para la prescripción pertinente.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y del inhibidor de la aromataasa aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información para la prescripción completa del fulvestrant.

El cotratamiento con Kisqali de las mujeres pre o perimenopáusicas debe incluir un agonista de la LHRH conforme a la práctica clínica local de referencia.

Modificaciones de la dosis

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes con reacciones adversas

| | Kisqali | |
|----------------------------|-----------|-------------------------|
| | Dosis | Número de comprimidos |
| Dosis inicial | 600 mg/d | 3 comprimidos de 200 mg |
| Primera reducción de dosis | 400 mg/d | 2 comprimidos de 200 mg |
| Segunda reducción de dosis | 200 mg/d* | 1 comprimido de 200 mg |

*Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento.

En las Tablas 2, 3, 4 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinadas reacciones adversas. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente.



Tabla 2 Neutropenia: modificaciones posológicas y tratamiento

| Neutropenia | Grado 1 o 2 (RAN 1000/mm ³ a <LIN) | Grado 3 (RAN 500 a <1000/mm ³) | Neutropenia febril* de grado 3 | Grado 4 (RAN <500/mm ³) |
|---|--|---|---|---|
| | No es necesario adaptar la dosis. | <p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2.</p> <p>Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis.</p> <p>Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda a grado igual o inferior a 2, luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> | <p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> | <p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2.</p> <p>Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> |
| <p>Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p> | | | | |
| <p><i>*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 °C (o fiebre superior a 38 °C durante más de una hora) y/o una infección concurrente.</i></p> <p><i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i></p> | | | | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3 Toxicidad hepatobiliar: modificaciones posológicas y tratamiento

| Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 x límite superior de la normalidad (LSN) | Grado 1 (>LSN a 3 x LSN) | Grado 2 (>3 a 5 x LSN) | Grado 3 (>5 a 20 x LSN) | Grado 4 (>20 x LSN) |
|--|---|--|---|---|
| | No es necesario adaptar la dosis. | <p>Grado < 2 al inicio:</p> <p>Interrumpa la administración de KISQALI hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis.</p> <p>Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar KISQALI en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>-----</p> <p>Grado 2 al inicio:</p> <p>No interrumpa la administración de KISQALI.</p> | <p>Interrumpa la administración de KISQALI hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con KISQALI.</p> | <p>Retire el tratamiento con KISQALI.</p> |
| Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis | Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas es >3 x LSN y la bilirrubina total es >2 x LSN, retire el tratamiento con KISQALI. | | | |
| <p>Antes de iniciar el tratamiento con KISQALI deben realizarse pruebas funcionales hepáticas (PFH).</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con KISQALI deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p> <p>En caso de observarse anomalías de grado ≥2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.</p> | | | | |
| <p><i>*Inicio = antes de iniciado el tratamiento.</i></p> <p><i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i></p> | | | | |



Tabla 4 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento

| | |
|---|--|
| ECG con QTcF >480 ms | <ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpa la administración de Kisqali. 2. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior; 3. Si reaparece un intervalo QTcF \geq481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. |
| ECG con QTcF >500 ms | <p>Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si el intervalo QTcF es >500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observa taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.</p> |
| <p>Antes de iniciar el tratamiento es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p> <p>En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.</p> | |

Tabla 5 Otras reacciones adversas*: modificaciones posológicas y tratamiento

| Otras reacciones adversas | Grado 1 o 2 | Grado 3 | Grado 4 |
|----------------------------------|---|--|------------------------------------|
| | No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico pertinente y vigile a la paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico. | Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. | Retire el tratamiento con Kisqali. |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Otras | Grado 1 o 2 | Grado 3 | Grado 4 |
|--|-------------|--|---------|
| | | Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. | |
| <i>*Se excluyen la neutropenia, la toxicidad hepatobiliar y la prolongación del intervalo QT. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i> | | | |

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasa, del fulvestrant o del agonista de la LH-RH coadministrados para obtener tanto directrices de la modificación posológica en caso de reacciones adversas, como otra información relevante sobre seguridad.

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con baja capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se reducirá la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Según los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer, se recomienda una dosis inicial de 200 mg (en pacientes con disfunción renal severa). No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y severa (clase C de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada en estos casos es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa.

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasa, del fulvestrant o del agonista de la LH-RH para las modificaciones posológicas relacionadas con la disfunción hepática.

Pacientes pediátricos

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricos y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partarlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Nuevas indicaciones:

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi), está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) como:

Terapia endocrina inicial:

- En mujeres postmenopáusicas en combinación con letrozol o fulvestrant
- En mujeres pre o peri menopáusicas en combinación con un inhibidor de aromatasa

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés).

Terapia endocrina después de progresión a hormonoterapia:

- En mujeres postmenopáusicas en combinación con fulvestrant

Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas CDKi a la fecha no han demostrado incremento en la sobrevida global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (73,7%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los análisis de sangre) en el 58,4% de las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado < 3) fue de 12 días en el grupo que recibió Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,4% de las pacientes expuestas a Kisqali en los estudios clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril.

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2 Neutropenia: modificaciones posológicas y tratamiento.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 sin fiebre se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 sin fiebre, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos —RAN— entre 500 y $<1000/\text{mm}^3$ con un único episodio de fiebre $>38,3\text{ }^\circ\text{C}$ [o fiebre superior a $38\text{ }^\circ\text{C}$ durante más de una hora] y/o una infección concurrente) o neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (9,7% frente al 1,5%) y de la AST (6,7% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (1,9% frente al 0,1%) y de la AST (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase III, el 83,2% (89/107) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 85 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 22 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

En 6 pacientes (4 del estudio A2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 154 días y 2 del estudio F2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 121 y 532 días, respectivamente, de la retirada del tratamiento con Kisqali) se registraron elevaciones de la AST o la ALT mayores que el triple del LSN acompañadas de un aumento de la



bilirrubina total superior a dos veces el LSN, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis. No se notificó ningún caso en el estudio E2301.

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3 Toxicidad hepatobiliar: modificaciones posológicas y tratamiento. No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado >3 al inicio.

Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos de fase III realizados con pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación, la revisión de los datos ECG reveló que 14 pacientes (1,3%) presentaron un QTcF > 500 ms después de la visita inicial y 59 pacientes (5,6%) presentaron un aumento de >60 ms en el QTcF con respecto a la visita inicial. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*).

En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio del QTcF observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor de aromataza no esteroideo (IANE) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF que se observaron en el grupo del ribociclib + tamoxifeno (véase el epígrafe «Electrofisiología cardíaca» del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno, y en ninguna de las tratadas con el IANE. Tal aumento de >60 ms con respecto al QTcF de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con ribociclib + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib + un IANE.

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- síndrome del QT largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF. Teniendo en cuenta los hallazgos del E2301, no se recomienda el uso de Kisqali en combinación con el tamoxifeno.

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4-4 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento.

Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Kisqali que se describe a continuación se basa en los datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali combinado con un tratamiento endocrino ($N = 582$ en combinación con un inhibidor de la aromatasa y $N = 483$ en combinación con fulvestrant) en el marco de los estudios clínicos de fase III con doble enmascaramiento comparativos con placebo (MONALEESA-2, grupo del IANE

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del MONALEESA-7, MONALEESA-3) realizados en pacientes que presentaban cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2-.

La mediana de duración de la exposición a Kisqali en el conjunto de los estudios de fase III fue de 16,53 meses, y en el 61,7% de las pacientes la exposición duró ≥ 12 meses.

En los estudios clínicos de fase III se redujo la dosis por eventos adversos en el 37,3% de las pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y en el 3,4% de las tratadas con el placebo. Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 7,0% de las pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y el 2,9% de las que recibieron placebo + cualquier tratamiento en combinación. Los eventos adversos más frecuentes que causaron la retirada del tratamiento con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación fueron ALT aumentada (2,0%), AST aumentada (1,4%) y vómitos (0,8%).

Para el conjunto de los tres estudios de fase III, el análisis de los datos agrupados indica que se produjeron muertes durante el tratamiento en 21 (2,0%) pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y en 16 (2,0%) pacientes tratadas con placebo + cualquier tratamiento en combinación. Una vez excluida la progresión de la enfermedad, que fue la causa más frecuente de muerte, se encontraron 3 casos de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. Las causas de muerte fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda en 1 caso (0,1%), insuficiencia respiratoria aguda en 1 caso (0,1%) y muerte súbita (en un contexto de hipopotasemia de grado 3 y prolongación del QT de grado 2) en 1 caso (0,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes en el conjunto de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia de $>20\%$ y mayor entre las pacientes tratadas con Kisqali que entre las que recibieron placebo) fueron: infecciones, neutropenia, leucopenia, cefalea, tos, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes en los datos agrupados (notificadas con una frecuencia de $>2\%$ y mayor en las pacientes tratadas con Kisqali que en las que recibieron el placebo) fueron: infecciones, neutropenia, leucopenia, anemia, PFH anormales, linfopenia, hipofosfatemia y vómitos.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en la población conjunta de los 3 estudios clínicos de fase III

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. 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 6 Reacciones adversas observadas en la población conjunta de los 3 estudios clínicos de fase III

| Reacciones adversas | Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados | Placebo N = 818 n (%) Todos los grados | Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4 | Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4 | Categoría de frecuencia Todos los grados |
|---|---|--|---|--|---|
| Infecciones e infestaciones | | | | | |
| Infecciones ¹ | 434 (40,8) | 245 (30,0) | 41 (3,8) | 8 (1,0) | Muy frecuente |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | | |
| Neutropenia | 785 (73,7) | 41 (5,0) | 624 (58,6) | 11 (1,3) | Muy frecuente |
| Leucopenia | 314 (29,5) | 24 (2,9) | 165 (15,5) | 4 (0,5) | Muy frecuente |
| Anemia | 200 (18,8) | 51 (6,2) | 30 (2,8) | 12 (1,5) | Muy frecuente |
| Linfopenia | 95 (8,9) | 18 (2,2) | 56 (5,3) | 5 (0,6) | Frecuente |
| Trombocitopenia | 95 (8,9) | 11 (1,3) | 8 (0,8) | 1 (0,1) | Frecuente |
| Neutropenia febril | 15 (1,4) | 2 (0,2) | 15 (1,4) | 2 (0,2) | Frecuente |
| Trastornos oculares | | | | | |
| Lagrimeo aumentado | 59 (5,5) | 9 (1,1) | 0 | 0 | Frecuente |
| Ojo seco | 54 (5,1) | 18 (2,2) | 0 | 0 | Frecuente |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacciones adversas | Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados | Placebo N = 818 n (%) Todos los grados | Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4 | Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4 | Categoría de frecuencia Todos los grados |
|---|---|--|---|--|---|
| Apetito disminuido | 163 (15,3) | 101 (12,3) | 6 (0,6) | 1 (0,1) | Muy frecuente |
| Hipocalcemia | 45 (4,2) | 14 (1,7) | 11 (1,0) | 0 | Frecuente |
| Hipopotasemia | 33 (3,1) | 21 (2,6) | 12 (1,1) | 5 (0,6) | Frecuente |
| Hipofosfatemia | 34 (3,2) | 11 (1,3) | 22 (2,1) | 7 (0,9) | Frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | | |
| Cefalea | 253 (23,8) | 177 (21,6) | 5 (0,5) | 4 (0,5) | Muy frecuente |
| Mareo | 125 (11,7) | 83 (10,1) | 1 (0,1) | 0 | Muy frecuente |
| Vértigo | 46 (4,3) | 10 (1,2) | 1 (0,1) | 0 | Frecuente |
| Trastornos cardíacos | | | | | |
| Síncope | 19 (1,8) | 9 (1,1) | 12 (1,1) | 7 (0,9) | Frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | | |
| Disnea | 132 (12,4) | 81 (9,9) | 15 (1,4) | 7 (0,9) | Muy frecuente |
| Tos | 218 (20,5) | 132 (16,1) | 0 | 0 | Muy frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | | |
| Dolor de espalda | 211 (19,8) | 153 (18,7) | 20 (1,9) | 7 (0,9) | Muy frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | | | | | |
| Náuseas | 475 (44,6) | 219 (26,8) | 15 (1,4) | 4 (0,5) | Muy frecuente |
| Diarrea | 317 (29,8) | 176 (21,5) | 16 (1,5) | 5 (0,6) | Muy frecuente |
| Vómitos | 284 (26,7) | 128 (15,6) | 21 (2,0) | 3 (0,4) | Muy frecuente |
| Estreñimiento | 253 (23,8) | 129 (15,8) | 8 (0,8) | 0 | Muy frecuente |
| Estomatitis | 122 (11,5) | 53 (6,5) | 3 (0,3) | 1 (0,1) | Muy frecuente |
| Dolor abdominal ² | 182 (17,1) | 107 (13,1) | 14 (1,3) | 4 (0,5) | Muy frecuente |
| Disgeusia | 71 (6,7) | 36 (4,4) | 1 (0,1) | 0 | Frecuente |
| Dispepsia | 88 (8,3) | 35 (4,3) | 1 (0,1) | 0 | Frecuente |
| Trastornos hepatobiliares | | | | | |
| Hepatotoxicidad ³ | 19 (1,8) | 7 (0,9) | 15 (1,4) | 4 (0,5) | Frecuente |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacciones adversas | Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados | Placebo N = 818 n (%) Todos los grados | Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4 | Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4 | Categoría de frecuencia Todos los grados |
|---|---|--|---|--|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | | |
| Alopecia | 256 (24,0) | 97 (11,9) | 0 | 0 | Muy frecuente |
| Erupción ⁴ | 227 (21,3) | 70 (8,6) | 10 (0,9) | 0 | Muy frecuente |
| Prurito | 177 (16,6) | 48 (5,9) | 3 (0,3) | 0 | Muy frecuente |
| Eritema | 43 (4,0) | 8 (1,0) | 2 (0,2) | 0 | Frecuente |
| Piel seca | 88 (8,3) | 18 (2,2) | 0 | 0 | Frecuente |
| Vitíligo | 16 (1,5) | 0 | 0 | 0 | Frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | | | | | |
| Fatiga | 348 (32,7) | 249 (30,4) | 20 (1,9) | 4 (0,5) | Muy frecuente |
| Edema periférico | 147 (13,8) | 71 (8,7) | 1 (0,1) | 0 | Muy frecuente |
| Astenia | 145 (13,6) | 103 (12,6) | 7 (0,7) | 3 (0,4) | Muy frecuente |
| Fiebre | 139 (13,1) | 52 (6,4) | 4 (0,4) | 0 | Muy frecuente |
| Boca seca | 74 (6,9) | 44 (5,4) | 1 (0,1) | 0 | Frecuente |
| Dolor orofaríngeo | 67 (6,3) | 33 (4,0) | 0 | 0 | Frecuente |
| Exploraciones complementarias | | | | | |
| Pruebas de función hepática anormales ⁵ | 184 (17,3) | 66 (8,1) | 93 (8,7) | 16 (2,0) | Muy frecuente |
| Creatinina elevada en sangre | 67 (6,3) | 15 (1,8) | 4 (0,4) | 0 | Frecuente |
| Intervalo QT prolongado del electrocardiograma | 69 (6,5) | 13 (1,6) | 13 (1,2) | 2 (0,2) | Frecuente |
| ¹ Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%). | | | | | |
| ² Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen. | | | | | |
| ³ Hepatotoxicidad: lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso). | | | | | |
| ⁴ Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa. | | | | | |
| ⁵ Pruebas de función hepática anormales: ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada en sangre. | | | | | |

Acta No. 02 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

Anomalías en pruebas de laboratorio

En la Tabla 7 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos procedentes del conjunto de datos combinados de 3 estudios clínicos de fase III.

Tabla 7 Anomalías en pruebas de laboratorio basadas en el conjunto de datos combinados de los estudios clínicos de fase III

Acta No. 02 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





| Anomalías en pruebas de laboratorio | Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados | Placebo N = 818 n (%) Todos los grados | Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4 | Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4 | Categoría de frecuencia Todos los grados |
|-------------------------------------|--|---|--|---|---|
| Parámetros hematológicos | | | | | |
| Recuento de leucocitos disminuido | 1002 (94,1) | 243 (29,7) | 336 (31,5) | 8 (1,0) | Muy frecuente |
| Recuento disminuido de neutrófilos | 985 (92,5) | 207 (25,3) | 622 (58,4) | 13 (1,6) | Muy frecuente |
| Hemoglobina disminuida | 698 (65,5) | 309 (37,8) | 36 (3,4) | 13 (1,6) | Muy frecuente |
| Recuento disminuido de linfocitos | 649 (60,9) | 209 (25,6) | 163 (15,3) | 30 (3,7) | Muy frecuente |
| Recuento disminuido de plaquetas | 332 (31,2) | 73 (8,9) | 12 (1,1) | 3 (0,4) | Muy frecuente |
| Parámetros bioquímicos | | | | | |
| Alanina-aminotransferasa elevada | 466 (43,8) | 291 (35,6) | 103 (9,7) | 12 (1,5) | Muy frecuente |
| Aspartato-aminotransferasa elevada | 498 (46,8) | 308 (37,7) | 71 (6,7) | 17 (2,1) | Muy frecuente |
| Creatinina elevada | 409 (38,4) | 107 (13,1) | 7 (0,7) | 1 (0,1) | Muy frecuente |
| Fósforo disminuido | 165 (15,5) | 66 (8,1) | 44 (4,1) | 8 (1,0) | Muy frecuente |
| Potasio disminuido | 95 (8,9) | 68 (8,3) | 17 (1,6) | 9 (1,1) | Frecuente |
| γ-glutamil-transferasa elevada | 357 (48,8) | 220 (45,1) | 53 (7,3) | 47 (9,6) | Muy frecuente |
| Albúmina disminuida | 112 (10,5) | 45 (5,5) | 1 (0,1) | 1 (0,1) | Muy frecuente |
| Glucosa en suero disminuida | 184 (17,3) | 100 (12,2) | 1 (0,1) | 1 (0,1) | Muy frecuente |
| Bilirrubina elevada | 54 (5,1) | 44 (5,4) | 9 (0,8) | 9 (1,1) | Frecuente |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas de especial interés

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Fueron poco frecuentes los casos de retirada del tratamiento debido a neutropenia (0,8%) en pacientes que recibían Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron reacciones adversas hepatobiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación que en el del placebo + cualquier tratamiento en combinación (23,2% y 16,5%, respectivamente), y se notificaron más eventos adversos de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación (11,4% y 5,4%, respectivamente). En el 10,4% de las pacientes tratadas con Kisqali se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a toxicidad hepatobiliar que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (6,9%) y/o la AST (6,1%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 2,3% y el 0,4%, respectivamente.

Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos de fase III, el 8,4% de las pacientes del grupo de Kisqali y el 3,2% de las pacientes del grupo del placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del QT en el ECG o síncope). En el 2,3% de las pacientes que recibieron Kisqali hubo que interrumpir la administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del QT en el ECG y a un síncope.

El análisis centralizado de los datos electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que en el grupo tratado con Kisqali 52 pacientes (4,9%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 11 pacientes (1,4%) en el grupo que recibió placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días, independientemente del



fármaco en combinación, y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, reducir la dosis o ambas cosas.

Nuevas interacciones:

El ribociclib se metaboliza principalmente a través de la CYP3A y es un inhibidor cronodependiente de la CYP3A in vivo. Por consiguiente, los medicamentos que afectan la actividad enzimática de la CYP3A pueden alterar la farmacocinética del ribociclib.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de ribociclib

La coadministración de ritonavir, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó la exposición al ribociclib en una proporción de 3,21 en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo y voriconazol. Se debe considerar la posibilidad de administrar medicamentos concomitantes alternativos con menor capacidad de inhibición de la CYP3A y es necesario vigilar la aparición de reacciones adversas en las pacientes.

En caso de que no pueda evitarse la administración conjunta de Kisqali con un inhibidor potente de la CYP3A, habrá que reducir la dosis de Kisqali a 200 mg. No obstante, no se dispone de datos clínicos sobre este ajuste de la dosis. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe reanudar la administración de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor. Por motivos de variabilidad interindividual, los ajustes posológicos recomendados podrían no ser óptimos para todas las pacientes, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha de las reacciones adversas. En caso de toxicidad relacionada con Kisqali, es necesario modificar la dosis o interrumpir el tratamiento hasta que hayan desaparecido las manifestaciones de toxicidad.

Se debe pedir a las pacientes que no consuman pomelos (toronjas) ni jugo de pomelo (toronja), pues son inhibidores conocidos de las enzimas CYP3A y pueden aumentar la exposición al ribociclib.

Medicamentos que pueden disminuir la concentración plasmática de ribociclib

La coadministración de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, disminuyó en un 89% la exposición plasmática al ribociclib en sujetos sanos. Debe evitarse el uso

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



simultáneo de inductores potentes de la CYP3A tales como fenitoína, rifampicina, carbamazepina y la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe considerar la posibilidad de administrar un medicamento concomitante alternativo con capacidad mínima o nula para inducir la CYP3A.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede alterarse con ribociclib

La administración conjunta de midazolam (un sustrato de la CYP3A4) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición al midazolam en un 280% (la multiplicó por 3,8) en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo. Simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético fisiológico indican que la administración de Kisqali a la dosis clínicamente pertinente de 600 mg probablemente aumentará el AUC del midazolam en una proporción de 5,2. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Kisqali se administre con sustratos de la CYP3A de estrecho margen terapéutico. Es posible que deba reducirse la dosis de los sustratos sensibles de la CYP3A que tengan un estrecho margen terapéutico tales como alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everólimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirólimus y tacrólimus, dado que el ribociclib puede aumentar la exposición a estas sustancias.

La administración conjunta de cafeína (un sustrato de la CYP1A2) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición a la cafeína en un 20% (1,20 veces) en sujetos sanos, en comparación con la administración de cafeína sola. Con la dosis clínicamente pertinente de 600 mg, simulaciones realizadas con modelos farmacocinéticos fisiológicos predijeron solo un débil efecto inhibitorio por parte del ribociclib en los sustratos de la CYP1A2 (aumento del AUC inferior al doble).

Medicamentos que son sustratos de transportadores

Evaluaciones in vitro indican que, en concentraciones de interés clínico, el ribociclib tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de sustancias P-gp, OAT1/3, OATP1B1/B3 y OCT1, pero puede inhibir la actividad de BCRP, OCT2, MATE1 y del BSEP humano a esas concentraciones.

Interacciones del fármaco con alimentos

Kisqali puede administrarse con o sin alimentos.

En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de Kisqali en comprimidos recubiertos con una comida rica en grasas y calorías no afecta la velocidad ni el grado de absorción del ribociclib (cociente de

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medias geométricas [CMG] de la $C_{máx}$: 1,00; IC del 90%: 0,898; 1,11; CMG del $AUC_{0-\infty}$: 1,06; IC del 90%: 1,01-1,12.

Medicamentos que elevan el pH gástrico

El ribociclib es muy soluble a pH 4,5 o inferior y en medios de interés biológico (a pH 5,0 y 6,5). Aunque no se ha evaluado en un ensayo clínico la administración conjunta de Kisqali con medicamentos que pueden elevar el pH gástrico no se ha observado una alteración de la absorción del ribociclib en el análisis farmacocinético poblacional ni en las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos.

Interacciones previstas

Antiarrítmicos y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT: Debe evitarse la administración simultánea de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT tales como los antiarrítmicos. Se evitará, pues, el uso simultáneo de antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol) y cualquier otro medicamento que pueda prolongar el intervalo QT (p. ej., cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil, pimozida, ondansetrón intravenoso) No se recomienda el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de la información allegada se concluye que el medicamento se asocia con un incremento en PFS y otras variables subrogadas, pero no permite concluir sobre beneficio en sobrevida global y/o calidad de vida, con el incremento de efectos adversos (prolonga QT, alteraciones hematológicas, hepáticas y renales). Los datos de sobrevida global son inmaduros (34-35%).

Por tanto, la Sala considera se deben allegar datos más maduros de sobrevida global de los estudios clínicos Monaleesa 2, 3 y 7 y análisis actualizado de calidad de vida de los mismos estudios.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.5 SYSTANE ULTRA ® SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20007664
Radicado : 20181245909
Fecha : 30/11/2018
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición:

Cada mL contiene 4mg de Polietilenglicol 400 + 3mg de Propilenglicol

Forma farmacéutica:

Solución oftálmica

Indicaciones:

Systane ultra solución oftálmica es una terapia para el ojo seco, indicada para el alivio temporal del ardor e irritación debidos a la sequedad del ojo.

Contraindicaciones:

Las personas alérgicas a cualquier ingrediente de systane ultra solución oftálmica no deben usar este producto.

Si experimenta incomodidad en el ojo persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento de los ojos, detenga el uso de systane ultra solución oftálmica y consulte al profesional del cuidado de la visión cuando el problema se vuelva más serio.

Fertilidad:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de systane ultra solución oftálmica sobre la fertilidad. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes.

Por lo tanto, no se esperan efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

No se cuenta con datos adecuados del uso de systane ultra solución oftálmica en mujeres embarazadas.

Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto,

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no se esperan efectos adversos durante el embarazo. Este producto puede ser usado durante el embarazo.

Lactancia

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de systane ultra solución oftálmica sobre la lactancia. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la lactancia. Este producto puede ser usado durante el periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinas:

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

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
- Inserto versión TDOC 0052195 v 2.1
- Información para prescribir versión TDOC 0052195 v 2.1

Nuevas indicaciones:

Systane* Ultra solución oftálmica está indicada para el tratamiento del ojo seco, produce el alivio temporal del ardor y la irritación causada por la sequedad ocular.

Systane* Ultra solución oftálmica puede utilizarse para lubricar y rehumedecer a diario las lentes de contacto de uso prolongado y desechables de hidrogel de silicona y las blandas (hidrofílicas).

Systane* Ultra solución oftálmica humecta las lentes de contacto, reduce las molestias del uso de lentes de contacto y ayuda a eliminar el material particulado que pueda causar irritación y/o molestias.

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión TDOC 0052195 v 2.1**
- **Información para prescribir versión TDOC 0052195 v 2.1**

Nuevas indicaciones:

Systane* Ultra solución oftálmica está indicada para el tratamiento del ojo seco, produce el alivio temporal del ardor y la irritación causada por la sequedad ocular.

Systane* Ultra solución oftálmica puede utilizarse para lubricar y rehumedecer a diario las lentes de contacto de uso prolongado y desechables de hidrogel de silicona y las blandas (hidrofílicas).

Systane* Ultra solución oftálmica humecta las lentes de contacto, reduce las molestias del uso de lentes de contacto y ayuda a eliminar el material particulado que pueda causar irritación y/o molestias.

**3.4.1.6 JARDIANCE DUO® 5 MG / 850 MG
JARDIANCE DUO® 5 MG/1000 MG
JARDIANCE DUO® 12.5MG/850MG
JARDIANCE DUO® 12.5 MG / 1000 MG**

Expediente : 20081680 / 20101181 / 20101206 / 20101182
Radicado : 20181248853 / 20181248855 / 20181248858 / 20181248861
Fecha : 04/12/2018
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Empagliflozina + 850mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Empagliflozina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 850mg de Clorhidrato de Metformina

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Cada tableta 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:

- hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- precoma diabético
- insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
- cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- 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
- insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.
- 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

Acta No. 02 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





O menores de 18 años

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
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, 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:

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 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.

- 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, puede aumentarse 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 (véanse las secciones Interacciones y Efectos secundarios).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Jardiance Duo debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos gastrointestinales indeseables asociados con 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.

Tabla 1 Posología para pacientes con insuficiencia renal*

| TFGe ml/min | | Metformina | Empagliflozina |
|----------------|--|---|--|
| 60 – 89 | | La dosis diaria máxima es de 3000 mg.* Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal | La dosis diaria máxima es de 25 mg. No se requiere un ajuste de la dosis. |
| 45 – 59 | | La dosis diaria máxima es de 2000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima. | No se requiere un ajuste de la dosis. |
| 30 – 44 | | La dosis diaria máxima es de 1000 mg.* La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima. | No se requiere un ajuste de la dosis. |
| <30 | | El uso de metformina está contraindicado. | No se recomienda el uso de empagliflozina |

*Si no se dispone de la dosis adecuada de Jardiance Duo, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación a dosis fija.



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 menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia.

Nuevas 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 alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.”

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Cotraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético
- Insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min o TFGe <30 ml/min/1,73m²), debido al componente metformina.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados (véase la sección Advertencias y precauciones especiales)
- 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
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (véase la sección Interacciones)
- 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

Advertencias y precauciones especiales Generalidades

Jardiance® Duo no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

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.

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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), se debe interrumpir de forma temporal el tratamiento con metformina 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 (véanse las secciones Contraindicaciones e Interacciones).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 de la brecha aniónica 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 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, véanse las secciones Posología e Interacciones.

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).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces, véase la sección Posología. JARDIANCE® DUO está contraindicado en pacientes con TFG <30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, véase la sección Contraindicaciones.

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 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 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 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 empagliflozina podría suponer un riesgo, tal como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (véase la sección Reacciones adversas). Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluso pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con empagliflozina [6]. 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.

Nuevas interacciones:

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión. [14]

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 empagliflozina (véanse las secciones Posología y administración y Reacciones adversas). [15, 16]

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. [17]

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

La sustancia empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. [18-22]. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. [23, 24] Empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 o la UGT2B7. [24-26] 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. [18, 20-22] Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados en forma concomitante.

Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína 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 [27]. Con base en estudios in vitro, se considera improbable que empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. [28] 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 captación. [29]

Acta No. 02 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se coadministró empagliflozina junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los resultados de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con medicamentos comúnmente prescriptos.

La farmacocinética de 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 empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos. [14, 30-40]

La sustancia empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida ni anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos. [14, 30-35, 37, 40-43]

Metformina [2]

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 (véanse las secciones Posología y Advertencias y precauciones especiales).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINE, 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 estricto de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La sustancia metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con [44]:

- inhibidores del OCT1 (como verapamilo) pueden reducir la eficacia de metformina;
- inductores del OCT1 (como rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de metformina;
- inhibidores del 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;
- inhibidores del OCT1 y del OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de 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 metformina

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

La Sala no encuentra soporte para modificar la indicación debe allegar información que la sustente.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En cuanto a las advertencias debe allegar información que sustente modificar la recomendación de no utilizar esta asociación en individuos con Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) < 60 ml/min/1.73 m2 en pacientes con falla renal.

**3.4.1.7 JARDIANCE 10 MG
JARDIANCE® 25 MG**

Expediente : 20073367 / 20061998
Radicado : 20181248731 / 20181248733
Fecha : 04/12/2018
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10mg de Empagliflozina
Cada tableta recubierta contiene 25mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2018SEP24_V13MOD
- información para prescribir versión V_13 MOD

Nuevas indicaciones:

“Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

- 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.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular”

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia renal con eGFR menor de 30 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 (sírvase consultar la sección Advertencias y precauciones especiales), el uso de este producto está contraindicado.

Menores de 18 años.

Advertencias y precauciones especiales

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

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.

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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro de eGFR <30 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 Jardiance® 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 (ver Reacciones adversas). Se han informado casos posterior a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes tratados con empagliflozina. [18] Debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® 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.

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® 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).

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 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 un secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con empagliflozina.

Interferencia con el ensayo de 1,5 anhydroglucitol (1,5 AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo 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'-difosfoglucuronosiltransferasas 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 de la UGT es remoto. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 y de 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 [34]. 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica

La Sala no encuentra soporte para modificar la indicación debe allegar información que la sustente.

En cuanto a las advertencias debe allegar información que sustente modificar la recomendación de no utilizar esta asociación en individuos con Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) < 30 ml/min/1.73 m2 en pacientes con falla renal.

3.4.1.8 TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg

Expediente : 20081132
Radicado : 20181254547
Fecha : 11/12/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dolutegravir 50mg + Abacavir 600mg + Lamivudina 300mg

Forma farmacéutica:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Nuevas precauciones y advertencias:

Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relacionadas con tivicay, ziagen y epivir. No existen advertencias y precauciones adicionales relacionadas con triumeq.

Reacciones de hipersensibilidad:

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:

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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de triumeq no se recomienda en pacientes con el alelo hla-b*5701 o en pacientes que han tenido una rhs sospechosa al abacavir rhs mientras toman cualquier otro producto medicinal con abacavir (por ej. Ziagen, kivexa, trizivir) independientemente del estado de hla-b*5701.

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.

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.

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.

Los pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad deben recibir instrucciones de desechar sus tabletas restantes de triumeq, para evitar reiniciar abacavir.

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.

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.

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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción clínica de RHS con dolutegravir:

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.

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.

Acidosis láctica/ hepatomegalia grave con esteatosis:

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).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 VIH 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 (p. Carinii). 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 VIH. 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 VIH.

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 VIH a otros mediante contacto sexual o contaminación de la sangre. Deben continuar tomando las precauciones pertinentes.

Infarto al miocardio:

En un estudio prospectivo, observacional, epidemiológico, diseñado para investigar el índice de infarto al miocardio en pacientes con tratamiento antirretroviral combinado, el uso de abacavir en los seis meses previos correlacionó con mayor riesgo de infarto al miocardio. En un análisis agrupado de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó un mayor riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique este potencial de aumento. En su totalidad, los datos disponibles de las cohortes observacionales y de los estudios clínicos controlados no son concluyentes con respecto a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio.

Como precaución, debe tomarse en cuenta el riesgo de base para enfermedad cardiaca 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. 02 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 (ver interacciones).

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.

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
- Modificación de grupo etario
- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión GDS12 IPI12 de 08 de junio de 2018
- Información para prescribir Versión GDS12 IPI12 de 08 de junio de 2018

Nueva dosificación:

Dosis y administración

El tratamiento con triumeq solo debe ser iniciado por un médico experimentado en el manejo de la infección por VIH.

Triumeq 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.

Triumeq puede tomarse con o sin alimentos.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Triumeq 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 tivicay, ziagen o epivir 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 triumeq en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas.

Poblaciones

- Adultos y adolescentes

La dosis recomendada de triumeq en adultos y adolescentes que pesan al menos 40kg es de un comprimido una vez al día.

- Niños

Actualmente, triumeq 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 disponibles para esta combinación. Los médicos deben ver la información individual del producto para tivicay, ziagen y epivir.

- Ancianos

Existen datos limitados disponibles sobre el uso de tivicay, ziagen y epivir 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 (ver farmacocinética – poblaciones especiales de pacientes). 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 epivir debido a una menor eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de triumeq en pacientes con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min (ver farmacocinética - poblaciones especiales de pacientes).

- Insuficiencia hepática

Puede ser necesario disminuir la dosis de ziagen en pacientes con insuficiencia hepática leve (child-pugh grado a). Debido a que no es posible disminuir la dosis de



triumeq, deben utilizarse las preparaciones por separado de tivicay, ziagen y epivir cuando se considere necesario. Triumeq no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (child-pugh grado b o c).

Nuevo grupo etario:

Adultos y adolescentes desde los 12 años de edad

Nuevas indicaciones:

TRIUMEQ 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 en TRIUMEQ.

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 clínicos de seguridad y eficacia en el grupo etario propuesto (12 a 17 años) con la asociación propuesta.

3.4.1.9 CETIRIZINA TABLETAS RECUBIERTAS X 10 MG

Expediente : 19906142
Radicado : 20181256857
Fecha : 13/12/2018
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10mg de Cetirizina Diclorhidrato BP 100%

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones: Antihistamínico.

Contraindicaciones:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antecedentes de hipersensibilidad a la cetirizina, cualquiera de los componentes de la fórmula, a la hidroxizina o a los derivados de la piperazina. Embarazo y lactancia. Pacientes con insuficiencia renal severa con depuración de creatinina menor a 10 ml/min. No deben tomar las tabletas recubiertas con película de cetirizina. Advertencias y precauciones: a dosis terapéuticas, no se han demostrado interacciones con el alcohol clínicamente significativas (para un nivel de alcohol en la sangre de 0.5 g/l). No obstante, se recomienda tener precaución si se toma alcohol concomitantemente. Se recomienda tener precaución en pacientes epilépticos y pacientes en riesgo de convulsiones. La utilización de la formulación en tabletas recubiertas con película no se recomienda en niños menores de 6 años de edad puesto que esta formulación no permite adaptación apropiada a la dosis. Se recomienda usar una formulación pediátrica de cetirizina.

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
- Información Prescriptiva Cetirizina GCDS V2 LRC 27 Enero 2017

Nuevas indicaciones:

En adultos y pacientes pediátricos a partir de 6 años

Antihistamínico: Cetirizina está indicada para el alivio de los síntomas nasales y oculares de rinitis alérgica estacional y perenne.

Cetirizina está indicada para el alivio de los síntomas de la urticaria crónica idiopática.

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

- Modificación de indicaciones
- Información Prescriptiva Cetirizina GCDS V2 LRC 27 Enero 2017

Nuevas indicaciones:

En adultos y pacientes pediátricos a partir de 6 años

Antihistamínico: Cetirizina está indicada para el alivio de los síntomas nasales y oculares de rinitis alérgica estacional y perenne.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cetirizina está indicada para el alivio de los síntomas de la urticaria crónica idiopática.

3.4.1.10 ZOLPIDEM TABLETAS RECUBIERTAS POR 10 MG.

Expediente : 19963349
Radicado : 20181256867
Fecha : 13/12/2018
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10mg de Zolpidem Hemitartrato

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Hipnótico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Menores de 15 años. Embarazo, lactancia. Uso simultáneo con alcohol y otros depresores. Miastenia grave. Puede disminuir la habilidad para manejar vehículos. La dosis para ancianos puede ser menor que para adultos. El tratamiento puede durar de 2 - 5 días para insomnio ocasional y de 2 - 3 semanas para el insomnio pasajero. En caso de insomnio crónico el tratamiento debe ser decidido únicamente por el especialista. Úsese bajo estricta vigilancia médica, medicamento susceptible de causar dependencia.

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
- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Zolpidem CCDS V11 LRC 24 Marzo 2.016 + . CCDS V12 LRC 11 Agosto 2016+CCDS V13 LRC 24 Noviembre 2016+ CCDS V 14 LRC 28 Julio 2017+CCDS V 15 LRC 29 Noviembre 2017. Revisión Septiembre 2018

Nueva dosificación:

Posología y modo de administración

General:

Zolpidem actúa rápidamente y, por lo tanto, debe tomarse inmediatamente antes de disponerse a dormir, o en la cama, por lo menos 7-8 horas, antes de la hora prevista de despertar, en una sola toma y no se debe readministrar durante la misma noche.

Use la menor dosis eficaz para el paciente.

La dosis inicial recomendada de Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg es de 5 mg para las mujeres y 5 ó 10 mg para los hombres y no se deben exceder de 10 mg. Para los pacientes geriátricos y pacientes con insuficiencia hepática: La dosis de Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg recomendada es de 5 mg para hombres y mujeres.

Zolpidem Tabletas Recubiertas 10 mg, permite la dosificación de 5mg para los casos en la que esta dosificación sea requerida.

Para la administración del medicamento en el caso de las mujeres; se recomienda fraccionar la tableta cuidadosamente por la ranura y tomar una de sus mitades; la otra mitad debe ser eliminada.

Si las dosis más baja de 5 mg de liberación inmediata no es eficaz, se puede aumentar la dosis a 10 mg para productos de liberación inmediata. Sin embargo, el uso de la dosis más alta puede aumentar el riesgo de aletargamiento al día siguiente para conducir y realizar otras actividades que requieren total atención.

Dosis más bajas de depresores del Sistema Nervioso Central pueden ser necesarias cuando se toma concomitantemente con Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El efecto de Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg puede ser más lento si se toma con o inmediatamente después de una comida.

Como con todos los hipnóticos, no se recomienda el uso a largo plazo de zolpidem. El tratamiento debe ser lo más breve posible y no debe exceder las cuatro semanas. La extensión más allá del período máximo de tratamiento no debe tener lugar sin una nueva evaluación del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia aumenta con la duración del tratamiento.

Nuevas indicaciones:

Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg está indicado para el tratamiento del insomnio de término corto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Zolpidem debe ser usado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño y miastenia gravis.

Insuficiencia respiratoria:

Dado que los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, debe tenerse precaución si Zolpidem se prescribe a pacientes con depresión de la función respiratoria.

Riesgos por el uso concomitante con opiáceos:

El uso concomitante con benzodiazepinas o otros fármacos hipnóticos sedantes, incluido zolpidem, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de opiáceos y benzodiazepinas para uso en pacientes quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de recetar zolpidem concomitantemente con opiáceos, prescriba las dosis efectivas más bajas y las duraciones mínimas del uso concomitante, y siga de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación (consulte la Sección 7 Interacciones).

Insuficiencia hepática:

Zolpidem no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que puede contribuir a encefalopatía.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.

Precauciones

La causa del insomnio debe identificarse siempre que sea posible y los factores subyacentes deben tratarse antes de prescribir un hipnótico. La no resolución del insomnio luego de un tratamiento de 7– 14 días, puede ser indicativa de la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario y el paciente debe ser cuidadosamente re-evaluado a intervalos regulares.

- **Pacientes Pediátricos:**

No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos (con edades de 6-17 años) con insomnio asociado a trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central comprendieron los eventos adversos que con más frecuencia surgieron en relación con el tratamiento con zolpidem frente a placebo, e incluyeron mareo (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%), y alucinaciones (7,4% vs. 0%).

- **Ancianos:**

Ver recomendaciones de dosificación

- **Trastornos psicóticos:**

No se recomiendan los hipnóticos, como Zolpidem, en el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.

- **Amnesia:**

Los agentes hipnóticos/sedantes como Zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición ocurre con mayor frecuencia varias horas después de haber ingerido el producto y, por lo tanto, para reducir el riesgo debe asegurarse que el paciente pueda tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.

- **Suicidio y Depresión:**

Varios estudios epidemiológicos muestran una incrementada incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Una relación causal no ha sido establecida.

Como otros medicamentos sedantes o hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. Pueden estar presente tendencias suicidas, por lo tanto, debe administrarse a estos pacientes la menor cantidad de Zolpidem que sea conveniente, para evitar la posibilidad de sobredosis intencional por parte del paciente. Durante el uso de Zolpidem, puede



desenmascararse una depresión preexistente. Como el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si persiste el insomnio.

- Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas”:

Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas” como inquietud, exacerbación del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos del comportamiento, se sabe, pueden presentarse con el uso de compuestos sedantes / hipnóticos como Zolpidem. Si esto ocurriera, el uso de Zolpidem debe ser discontinuado. Es más probable que dichas reacciones ocurran en ancianos.

- Sonambulismo y comportamientos asociados:

Caminar dormido y otros comportamientos asociados tales como “conducir dormido”, preparar y consumir alimentos, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para el evento, han sido reportados en pacientes que han tomado Zolpidem y no se encontraban totalmente despiertos. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem, parece incrementar el riesgo de tales comportamientos, así como también el uso de Zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada.

La discontinuación de Zolpidem debe ser fuertemente considerada para pacientes que reportan tales comportamientos (por ejemplo conducir dormido), debido al riesgo para el paciente y otros.

(Ver Interacciones: Alcohol, y Reacciones Adversas; Trastornos Psiquiátricos).

- Deterioro Psicomotor

Al igual que otros fármacos sedantes / hipnóticos, zolpidem tiene efectos depresores del CNS

El riesgo de deterioro psicomotor, incluye deterioro de la capacidad para conducir y es incrementado si se administra Zolpidem dentro de las 7-8 horas antes del inicio de actividades que requieran atención mental o si se administran dosis mayores a las recomendadas o si se co-administra con otro depresor del sistema nervioso central, alcohol o con medicamentos que incrementen los niveles sanguíneos del Zolpidem.

- Tolerancia:

Cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de los compuestos sedantes/hipnóticos como Zolpidem puede desarrollarse luego de su uso repetido durante unas pocas semanas.

- Dependencia:

El uso de Zolpidem, puede conducir al desarrollo de abuso y/o dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Frecuentemente se han reportado casos de dependencia en pacientes tratados con Zolpidem por más de 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia es

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Zolpidem debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes actuales o con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Una vez se ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir de cefaleas o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, pueden presentarse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

- **Insomnio de rebote**

Tras la suspensión del tratamiento hipnótico, puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas que condujeron al tratamiento con sedantes/hipnóticos pueden recurrir en forma aumentada. Puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad e inquietud. Es importante que el paciente esté advertido de la posibilidad de fenómenos de rebote, a fin de minimizar la ansiedad relacionada con tales síntomas, los cuales podrían presentarse al discontinuar la medicación.

En el caso de los agentes sedativos/hipnóticos de corta duración de acción, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de las dosis.

- **Heridas severas:**

Debido a sus propiedades farmacológicas, zolpidem puede causar somnolencia y disminución en el nivel de conciencia, la cual puede llevar a caídas y por consiguiente a heridas severas.

- **Pacientes con Síndrome de Prolongación de QT:**

Un estudio cardiaco electrofisiológico, in vitro, mostró que en condiciones experimentales usando concentraciones muy altas y células madre pluripotenciales, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas hERG. La potencial consecuencia en pacientes con síndrome congénito de prolongación de QT es desconocida. Como medida de precaución, la relación riesgo/beneficio del tratamiento de zolpidem en pacientes con síndrome congénito conocido de prolongación de QT debe ser considerado cuidadosamente.

Nuevas reacciones adversas:

La siguiente escala de frecuencia CIOMS es utilizada cuando sea aplicable: Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; No común $\geq 0,1$ y $< 1\%$; raro $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$ y muy raro $< 0,01\%$.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No conocido: No puede ser estimado basado en los datos disponibles.

Existe evidencia de la relación existente entre la dosis y los efectos adversos asociados con el uso de Zolpidem, en particular respecto a algunos eventos sobre el SNC. Como se recomienda en la sección 4.2, estos efectos serían, teóricamente, menores si Zolpidem se toma poco antes de ir a dormir, o en la cama. Tales efectos se presentan con mayor frecuencia en pacientes ancianos.

Aplica a zolpidem tabletas recubiertas x 10 mg (tabletas de liberación inmediata):

- Alteraciones del Sistema Inmune:

No conocidas: Edema angioneurótico.

-Alteraciones Psiquiátricas:

Comunes: Alucinaciones, agitación, pesadillas, depresión.

Poco comunes: Estado confusional, irritabilidad, inquietud, agresión, sonambulismo (ver Sonambulismo y comportamientos asociados), estado de ánimo eufórico.

Raras: trastorno de la libido.

Muy raro: engaño, dependencia (síntomas de abstinencia o efectos de rebote pueden ocurrir después de la interrupción del tratamiento)

No conocidos: ira, comportamiento anormal,

La mayoría de estos efectos psiquiátricos indeseables, están relacionados con reacciones paradójicas.

-Alteraciones del Sistema Nervioso:

Comunes: Somnolencia, cefalea, mareo, exacerbación del insomnio, desordenes cognitivos como amnesia anterógrada (los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado).

No común: parestesia, temblor. Trastorno en la atención, trastorno del habla

Raros: Depresión del nivel de conciencia, disturbios en la atención, problemas del habla.

- Alteraciones Visuales:

Poco común: Diplopía.

Muy raro: discapacidad visual.

-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Muy raros: depresión respiratoria (ver Advertencias)

- Alteraciones Gastrointestinales:

Comunes: Diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal.

- Alteraciones Hepatobiliares:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco conocidos: Elevación de las enzimas hepáticas,
Raros: lesión del hígado tipo hepatocelular, colestática o mixta. Ver sección 4.2
Posología y modo de Administración, 4.3 Contraindicaciones, 4.4 Advertencias
- Alteraciones en la Nutrición y Metabolismo
No común: desorden del apetito.
- Alteraciones de la Piel y del tejido subcutáneo:
Poco conocidos: sarpullido, prurito, hiperhidrosis.
Raros: urticaria.
- Alteraciones Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo:
Comunes: Dolor de espalda
No común. Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello, Debilidad muscular.
- Infecciones e infestaciones:
Comunes: infección respiratoria alta, infección respiratoria baja.
-Alteraciones generales:
Comunes: Fatiga.
Raros: Alteraciones de la marcha, tolerancia al medicamento, caídas (predominantemente en pacientes ancianos y cuando Zolpidem no se toma de acuerdo con las recomendaciones de prescripción) (ver Precauciones).
No conocidos: tolerancia a las drogas
-Desórdenes psiquiátricos:
Comunes: ansiedad, retraso psicomotor, desorientación.

Poco frecuentes: inquietud, agresión, sonambulismo, depresión, alucinación, incluyendo alucinación visual e hipnagógica, apatía, atracones, estado confusional, despersonalización, estado de ánimo deprimido, desinhibición, estado de ánimo eufórico, cambios de humor, pesadilla, síntomas de estrés.

Raras: trastorno de la libido.
Muy raro: engaño, dependencia (síntomas de abstinencia o efectos de rebote pueden ocurrir después de la interrupción del tratamiento).

Desconocido: ira, comportamiento anormal.

La mayoría de estos efectos indeseables psiquiátricos están relacionados con reacciones paradójicas.

Nuevas interacciones:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Alcohol

El uso concomitante con alcohol no es recomendado. El efecto sedativo puede incrementarse cuando el producto es consumido concomitantemente con alcohol. Lo anterior afecta la capacidad de conducir o manipular maquinaria.

- Depresores del Sistema Nervioso

El efecto depresor sobre el sistema nervioso puede ocurrir con el uso concomitante del producto con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, agentes antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedativos. El uso concomitante de Zolpidem con estos medicamentos pueden incrementar la somnolencia y el deterioro psicomotor, incluyendo deterioro de la habilidad para conducir. En el caso de los analgésicos narcóticos, puede ocurrir un aumento de la euforia lo que puede llevar a dependencia psicológica.

- Opiáceos:

El uso concomitante de benzodiazepinas y otros fármacos hipnóticos sedantes, como zolpidem y opioides, aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Limite la dosis y la duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides (ver Advertencias)

- Inhibidores de la CYP450 e inductores:

Los compuestos que inhiben el citocromo P450 pueden reforzar el efecto de algunos hipnóticos como Zolpidem. Zolpidem se metaboliza mediante varias enzimas hepáticas del citocromo P450: la principal enzima es la CYP3A4, con la contribución de la CYP1A2. El efecto farmacodinámico de Zolpidem disminuye cuando se administra con rifampicina (un inductor de CYP3A4) como rifampicina y hierba de San Juan.

Se ha encontrado que la hierba de San Juan presenta una interacción farmacocinética con zolpidem. La C_{max} promedio y el ABC disminuyeron (33.7 % y 30.0 % respectivamente) para zolpidem administrado con hierba de San Juan, comparado con administración de zolpidem solo. La coadministración de hierba de San Juan puede decrecer los niveles sanguíneos de zolpidem, el uso concomitante no está recomendado.

Sin embargo, cuando Zolpidem se administra con itraconazol (un inhibidor de CYP3A4), no se modifican significativamente su farmacocinética y farmacodinámica. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

Con la coadministración de Zolpidem con ketoconazol (200mg dos veces al día), un potente inhibidor de la CYP3A4, prolonga la vida media de eliminación del Zolpidem, aumenta el área bajo la curva total y disminuye la depuración aparente oral cuando se compara Zolpidem más placebo. El área bajo la curva total para Zolpidem, cuando es co-administrado con ketoconazol, aumenta por un factor de 1.83 comparado con

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Zolpidem sólo. No se considera necesario un ajuste de dosis de Zolpidem, pero los pacientes deben ser advertidos de que el uso de Zolpidem con ketoconazol puede aumentar su efecto sedante.

Fluvoxamina es un fuerte inhibidor del CYP1A2 y moderado a débil del CYP2C9 y CYP3A4; la co-administración de fluvoxamina puede aumentar los niveles sanguíneos de Zolpidem, por lo que no se recomienda su uso concomitante.

Se ha observado que la Ciprofloxacina es un inhibidor moderado del CYP1A2 y CYP3A4, la coadministración de ciprofloxacina puede aumentar los niveles sanguíneos de Zolpidem; no se recomienda su uso concomitante.

• Otros medicamentos:

No se han observado interacciones farmacocinéticas significativas cuando Zolpidem se administra con warfarina, digoxina, ranitidina o cimetidina.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir Zolpidem CCDS V11 LRC 24 Marzo 2.016 + . CCDS V12 LRC 11 Agosto 2016+CCDS V13 LRC 24 Noviembre 2016+ CCDS V 14 LRC 28 Julio 2017+CCDS V 15 LRC 29 Noviembre 2017. Revisión Septiembre 2018**

Nueva dosificación:

Posología y modo de administración

General:

Zolpidem actúa rápidamente y, por lo tanto, debe tomarse inmediatamente antes de disponerse a dormir, o en la cama, por lo menos 7-8 horas, antes de la hora prevista de despertar, en una sola toma y no se debe readministrar durante la misma noche.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Use la menor dosis eficaz para el paciente.

La dosis inicial recomendada de Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg es de 5 mg para las mujeres y 5 ó 10 mg para los hombres y no se deben exceder de 10 mg. Para los pacientes geriátricos y pacientes con insuficiencia hepática: La dosis de Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg recomendada es de 5 mg para hombres y mujeres.

Zolpidem Tabletas Recubiertas 10 mg, permite la dosificación de 5mg para los casos en la que esta dosificación sea requerida.

Para la administración del medicamento en el caso de las mujeres; se recomienda fraccionar la tableta cuidadosamente por la ranura y tomar una de sus mitades; la otra mitad debe ser eliminada.

Si las dosis más baja de 5 mg de liberación inmediata no es eficaz, se puede aumentar la dosis a 10 mg para productos de liberación inmediata. Sin embargo, el uso de la dosis más alta puede aumentar el riesgo de aletargamiento al día siguiente para conducir y realizar otras actividades que requieren total atención.

Dosis más bajas de depresores del Sistema Nervioso Central pueden ser necesarias cuando se toma concomitantemente con Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg.

El efecto de Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg puede ser más lento si se toma con o inmediatamente después de una comida.

Como con todos los hipnóticos, no se recomienda el uso a largo plazo de zolpidem. El tratamiento debe ser lo más breve posible y no debe exceder las cuatro semanas. La extensión más allá del período máximo de tratamiento no debe tener lugar sin una nueva evaluación del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia aumenta con la duración del tratamiento.

Nuevas indicaciones:

Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg está indicado para el tratamiento del insomnio de término corto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias

Zolpidem debe ser usado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño y miastenia gravis.

Insuficiencia respiratoria:

Dado que los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, debe tenerse precaución si Zolpidem se prescribe a pacientes con depresión de la función respiratoria.

Riesgos por el uso concomitante con opiáceos:

El uso concomitante con benzodiazepinas o otros fármacos hipnóticos sedantes, incluido zolpidem, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de opiáceos y benzodiazepinas para uso en pacientes quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de recetar zolpidem concomitantemente con opiáceos, prescriba las dosis efectivas más bajas y las duraciones mínimas del uso concomitante, y siga de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación (consulte la Sección 7 Interacciones).

Insuficiencia hepática:

Zolpidem no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que puede contribuir a encefalopatía.

- **El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.**

Precauciones

La causa del insomnio debe identificarse siempre que sea posible y los factores subyacentes deben tratarse antes de prescribir un hipnótico. La no resolución del insomnio luego de un tratamiento de 7– 14 días, puede ser indicativa de la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario y el paciente debe ser cuidadosamente re-evaluado a intervalos regulares.

- **Pacientes Pediátricos:**

No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos (con edades de 6-17 años) con insomnio asociado a

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central comprendieron los eventos adversos que con más frecuencia surgieron en relación con el tratamiento con zolpidem frente a placebo, e incluyeron mareo (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%), y alucinaciones (7,4% vs. 0%).

- **Ancianos:**

Ver recomendaciones de dosificación

- **Trastornos psicóticos:**

No se recomiendan los hipnóticos, como Zolpidem, en el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.

- **Amnesia:**

Los agentes hipnóticos/sedantes como Zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición ocurre con mayor frecuencia varias horas después de haber ingerido el producto y, por lo tanto, para reducir el riesgo debe asegurarse que el paciente pueda tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.

- **Suicidio y Depresión:**

Varios estudios epidemiológicos muestran una incrementada incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiacepinas y otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Una relación causal no ha sido establecida.

Como otros medicamentos sedantes o hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. Pueden estar presente tendencias suicidas, por lo tanto, debe administrarse a estos pacientes la menor cantidad de Zolpidem que sea conveniente, para evitar la posibilidad de sobredosis intencional por parte del paciente. Durante el uso de Zolpidem, puede desenmascarse una depresión preexistente. Como el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si persiste el insomnio.

- **Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas”:**

Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas” como inquietud, exacerbación del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos del comportamiento, se sabe, pueden presentarse con el uso de compuestos sedantes / hipnóticos como Zolpidem. Si esto ocurriera, el uso de Zolpidem debe ser discontinuado. Es más probable que dichas reacciones ocurran en ancianos.

- **Sonambulismo y comportamientos asociados:**

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Caminar dormido y otros comportamientos asociados tales como “conducir dormido”, preparar y consumir alimentos, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para el evento, han sido reportados en pacientes que han tomado Zolpidem y no se encontraban totalmente despiertos. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem, parece incrementar el riesgo de tales comportamientos, así como también el uso de Zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada.

La discontinuación de Zolpidem debe ser fuertemente considerada para pacientes que reportan tales comportamientos (por ejemplo conducir dormido), debido al riesgo para el paciente y otros.

- **Deterioro Psicomotor**

Al igual que otros fármacos sedantes / hipnóticos, zolpidem tiene efectos depresores del CNS

El riesgo de deterioro psicomotor, incluye deterioro de la capacidad para conducir y es incrementado si se administra Zolpidem dentro de las 7-8 horas antes del inicio de actividades que requieran atención mental o si se administran dosis mayores a las recomendadas o si se co-administra con otro depresor del sistema nervioso central, alcohol o con medicamentos que incrementen los niveles sanguíneos del Zolpidem.

- **Tolerancia:**

Cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de los compuestos sedantes/hipnóticos como Zolpidem puede desarrollarse luego de su uso repetido durante unas pocas semanas.

- **Dependencia:**

El uso de Zolpidem, puede conducir al desarrollo de abuso y/o dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Frecuentemente se han reportado casos de dependencia en pacientes tratados con Zolpidem por más de 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Zolpidem debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes actuales o con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Una vez se ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir de cefaleas o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, pueden presentarse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y



hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

- **Insomnio de rebote**

Tras la suspensión del tratamiento hipnótico, puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas que condujeron al tratamiento con sedantes/hipnóticos pueden recurrir en forma aumentada. Puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad e inquietud. Es importante que el paciente esté advertido de la posibilidad de fenómenos de rebote, a fin de minimizar la ansiedad relacionada con tales síntomas, los cuales podrían presentarse al discontinuar la medicación.

En el caso de los agentes sedativos/hipnóticos de corta duración de acción, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de las dosis.

- **Heridas severas:**

Debido a sus propiedades farmacológicas, zolpidem puede causar somnolencia y disminución en el nivel de conciencia, la cual puede llevar a caídas y por consiguiente a heridas severas.

- **Pacientes con Síndrome de Prolongación de QT:**

Un estudio cardiaco electrofisiológico, in vitro, mostró que en condiciones experimentales usando concentraciones muy altas y células madre pluripotenciales, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas hERG. La potencial consecuencia en pacientes con síndrome congénito de prolongación de QT es desconocida. Como medida de precaución, la relación riesgo/beneficio del tratamiento de zolpidem en pacientes con síndrome congénito conocido de prolongación de QT debe ser considerado cuidadosamente.

Nuevas reacciones adversas:

La siguiente escala de frecuencia CIOMS es utilizada cuando sea aplicable: Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; No común $\geq 0,1$ y $< 1\%$; raro $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$ y muy raro $< 0,01\%$.

No conocido: No puede ser estimado basado en los datos disponibles.

Existe evidencia de la relación existente entre la dosis y los efectos adversos asociados con el uso de Zolpidem, en particular respecto a algunos eventos sobre el SNC. Como se recomienda en la sección 4.2, estos efectos serían, teóricamente, menores si Zolpidem se toma poco antes de ir a dormir, o en la cama. Tales efectos se presentan con mayor frecuencia en pacientes ancianos.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aplica a zolpidem tabletas recubiertas x 10 mg (tabletas de liberación inmediata):

- **Alteraciones del Sistema Inmune:**
No conocidas: Edema angioneurótico.

- **Alteraciones Psiquiátricas:**

Comunes: Alucinaciones, agitación, pesadillas, depresión.

Poco comunes: Estado confusional, irritabilidad, inquietud, agresión, sonambulismo, estado de ánimo eufórico.

Raras: trastorno de la libido.

Muy raro: engaño, dependencia (síntomas de abstinencia o efectos de rebote pueden ocurrir después de la interrupción del tratamiento)

No conocidos: ira, comportamiento anormal,

La mayoría de estos efectos psiquiátricos indeseables, están relacionados con reacciones paradójicas.

- **Alteraciones del Sistema Nervioso:**

Comunes: Somnolencia, cefalea, mareo, exacerbación del insomnio, desordenes cognitivos como amnesia anterógrada (los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado).

No común: parestesia, temblor. Trastorno en la atención, trastorno del habla

Raros: Depresión del nivel de conciencia, disturbios en la atención, problemas del habla.

- **Alteraciones Visuales:**

Poco común: Diplopía.

Muy raro: discapacidad visual.

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales**

Muy raros: depresión respiratoria

- **Alteraciones Gastrointestinales:**

Comunes: Diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal.

- **Alteraciones Hepatobiliares:**

Poco conocidos: Elevación de las enzimas hepáticas,

Raros: lesión del hígado tipo hepatocelular, colestática o mixta. Ver sección 4.2

Posología y modo de Administración, 4.3 Contraindicaciones, 4.4

Advertencias

- **Alteraciones en la Nutrición y Metabolismo**

No común: desorden del apetito.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Alteraciones de la Piel y del tejido subcutáneo:**
Poco conocidos: sarpullido, prurito, hiperhidrosis.
Raros: urticaria.
- **Alteraciones Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo:**
Comunes: Dolor de espalda
No común. Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello, Debilidad muscular.
- **Infecciones e infestaciones:**
Comunes: infección respiratoria alta, infección respiratoria baja.
- **Alteraciones generales:**
Comunes: Fatiga.
Raros: Alteraciones de la marcha, tolerancia al medicamento, caídas (predominantemente en pacientes ancianos y cuando Zolpidem no se toma de acuerdo con las recomendaciones de prescripción).
No conocidos: tolerancia a las drogas
- **Desórdenes psiquiátricos:**
Comunes: ansiedad, retraso psicomotor, desorientación.

Poco frecuentes: inquietud, agresión, sonambulismo, depresión, alucinación, incluyendo alucinación visual e hipnagógica, apatía, atracones, estado confusional, despersonalización, estado de ánimo deprimido, desinhibición, estado de ánimo eufórico, cambios de humor, pesadilla, síntomas de estrés.

Raras: trastorno de la libido.

Muy raro: engaño, dependencia (síntomas de abstinencia o efectos de rebote pueden ocurrir después de la interrupción del tratamiento).

Desconocido: ira, comportamiento anormal.

La mayoría de estos efectos indeseables psiquiátricos están relacionados con reacciones paradójicas.

Nuevas interacciones:

- **Alcohol**

El uso concomitante con alcohol no es recomendado. El efecto sedativo puede incrementarse cuando el producto es consumido concomitantemente con alcohol. Lo anterior afecta la capacidad de conducir o manipular maquinaria.

- **Depresores del Sistema Nervioso**

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El efecto depresor sobre el sistema nervioso puede ocurrir con el uso concomitante del producto con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, agentes antidepressivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedativos. El uso concomitante de Zolpidem con estos medicamentos pueden incrementar la somnolencia y el deterioro psicomotor, incluyendo deterioro de la habilidad para conducir. En el caso de los analgésicos narcóticos, puede ocurrir un aumento de la euforia lo que puede llevar a dependencia psicológica.

- **Opiáceos:**

El uso concomitante de benzodiazepinas y otros fármacos hipnóticos sedantes, como zolpidem y opioides, aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Limite la dosis y la duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides

- **Inhibidores de la CYP450 e inductores:**

Los compuestos que inhiben el citocromo P450 pueden reforzar el efecto de algunos hipnóticos como Zolpidem. Zolpidem se metaboliza mediante varias enzimas hepáticas del citocromo P450: la principal enzima es la CYP3A4, con la contribución de la CYP1A2. El efecto farmacodinámico de Zolpidem disminuye cuando se administra con rifampicina (un inductor de CYP3A4) como rifampicina y hierba de San Juan.

Se ha encontrado que la hierba de San Juan presenta una interacción farmacocinética con zolpidem. La C_{max} promedio y el ABC disminuyeron (33.7 % y 30.0 % respectivamente) para zolpidem administrado con hierba de San Juan, comparado con administración de zolpidem solo. La coadministración de hierba de San Juan puede decrecer los niveles sanguíneos de zolpidem, el uso concomitante no está recomendado.

Sin embargo, cuando Zolpidem se administra con itraconazol (un inhibidor de CYP3A4), no se modifican significativamente su farmacocinética y farmacodinámica. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

Con la coadministración de Zolpidem con ketoconazol (200mg dos veces al día), un potente inhibidor de la CYP3A4, prolonga la vida media de eliminación del Zolpidem, aumenta el área bajo la curva total y disminuye la depuración aparente oral cuando se compara Zolpidem más placebo. El área bajo la curva total para Zolpidem, cuando es co-administrado con ketoconazol, aumenta por un factor de 1.83 comparado con Zolpidem sólo. No se considera necesario un ajuste de dosis de Zolpidem, pero los pacientes deben ser advertidos de que el uso de Zolpidem con ketoconazol puede aumentar su efecto sedante.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fluvoxamina es un fuerte inhibidor del CYP1A2 y moderado a débil del CYP2C9 y CYP3A4; la co-administración de fluvoxamina puede aumentar los niveles sanguíneos de Zolpidem, por lo que no se recomienda su uso concomitante.

Se ha observado que la Ciprofloxacina es un inhibidor moderado del CYP1A2 y CYP3A4, la coadministración de ciprofloxacina puede aumentar los niveles sanguíneos de Zolpidem; no se recomienda su uso concomitante.

• **Otros medicamentos:**

No se han observado interacciones farmacocinéticas significativas cuando Zolpidem se administra con warfarina, digoxina, ranitidina o cimetidina.

3.4.1.11 CLOPIDOGREL TABLETAS RECUBIERTAS X 75 MG

Expediente : 19980931
Radicado : 20181256854
Fecha : 13/12/2018
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 75mg de Clopidogrel Bisulfato 74% 101,351mg equivalente a Clopidogrel

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Antiagregante plaquetario. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable / infarto de miocardio de onda no -q-

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes del producto. Sangrado patológico activo, por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal. Embarazo y lactancia. Advertencias: el clopidogrel presenta interacción con los inhibidores de la bomba de protones, el uso concomitante de estos medicamentos reduce la efectividad del clopidogrel

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Información para prescribir Información Prescriptiva Clopidogrel CCDS V20-LRC-19-Junio 2.015+V21 LRC 26 Junio 2016+ CCDS V22 LRC 13 Octubre 2016+ CCDS V23 LRC 12 Julio 2017+ CCDS V25 LRC 31 Mayo 2018. Revisión Septiembre 2018

Nuevas indicaciones:

Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención de los eventos aterotrombóticos en:

- Infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular reciente o enfermedad vascular periférica establecida:
En pacientes con historia de infarto de miocardio (IM) reciente, Accidente Cerebrovascular (ACV) reciente o Enfermedad Vascular Periférica (EVP) establecida, clopidogrel ha demostrado reducir la tasa del criterio combinado de valoración de nuevo ACV isquémico (fatal o no-fatal), nuevo IM (fatal o no-fatal) y otras causas de muerte vascular.
- Síndrome Coronario Agudo:
 - En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable / Infarto de miocardio [IM] sin onda Q) incluyendo los pacientes que son manejados médicamente y aquellos que deben ser son manejados mediante sometidos a intervención coronaria percutánea (con o sin *Stents*) o puentes aortocoronarios, clopidogrel ha demostrado disminuir la tasa del criterio combinado de valoración de muerte cardiovascular, IM o ACV, así como la tasa del criterio combinado de valoración de muerte cardiovascular, IM, ACV o isquemia refractaria.
 - En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, clopidogrel ha demostrado reducir la tasa general de muerte y la tasa del criterio combinado de valoración de muerte, re-infarto o ACV.
- Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos y tromboembólicas en:

Fibrilación Auricular

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

En pacientes con fibrilación auricular (FA) y con un incremento del riesgo de sufrir eventos vasculares, quienes pueden usar terapia con antagonistas de la vitamina K (AVK), los AVK han demostrado un mejor beneficio clínico que el Ácido Acetil Salicílico (AAS) solo o la combinación de clopidogrel y AAS para la reducción de accidente cerebrovascular.

En pacientes con fibrilación auricular quienes tienen al menos un factor de riesgo de sufrir eventos vasculares y quienes no pueden ser tratados con AVK (Ej.: riesgo específico de sangrado, imposibilidad de cumplir con el monitoreo del INR según criterio médico, o en los que el uso de AVK es inapropiado), clopidogrel está indicado en combinación con AAS para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo el accidente cerebrovascular. Clopidogrel en combinación con AAS ha demostrado reducir la tasa de eventos del criterio de evaluación compuesto por accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, eventos embólicos sistémicos fuera del sistema nervioso central, o muerte vascular sobre todo a expensas de la disminución de los eventos cerebrovasculares.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda la modificación de indicaciones, únicamente así:

Nuevas Indicaciones:

Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención de los eventos aterotrombóticos en:

- **Infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular reciente o enfermedad vascular periférica establecida:**
En pacientes con historia de infarto de miocardio (IM) reciente, Accidente Cerebrovascular (ACV) reciente o Enfermedad Vascular Periférica (EVP) establecida, clopidogrel ha demostrado reducir la tasa del criterio combinado de valoración de nuevo ACV isquémico (fatal o no-fatal), nuevo IM (fatal o no-fatal) y otras causas de muerte vascular.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Síndrome Coronario Agudo:**
 - En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable / Infarto de miocardio [IM] sin onda Q) incluyendo los pacientes que son manejados médicamente y aquellos que deben ser son manejados mediante sometidos a intervención coronaria percutánea (con o sin *Stents*) o puentes aortocoronarios, clopidogrel ha demostrado disminuir la tasa del criterio combinado de valoración de muerte cardiovascular, IM o ACV, así como la tasa del criterio combinado de valoración de muerte cardiovascular, IM, ACV o isquemia refractaria.
 - En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, clopidogrel ha demostrado reducir la tasa general de muerte y la tasa del criterio combinado de valoración de muerte, re-infarto o ACV.
- Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos y tromboembólicas en:

Fibrilación Auricular

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar Información para prescribir a la anterior indicación aprobada.

3.4.1.12 BYDUREON® PEN

Expediente : 20033981
Radicado : 20181257856
Fecha : 14/12/2018
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada pen-prellenado de liberación prolongada contiene 2mg de Exenatida

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:

Polvo para suspensión inyectable de liberación prolongada

Indicaciones:

Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no han respondido adecuadamente a metformina, junto con otros hipoglicemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona, dapaglifozina e insulina basal en adultos.

Contraindicaciones:

Bydureon® pen está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a exenatida o a alguno de los componentes del producto. Precauciones y advertencias:

Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. Bydureon® pen no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. Bydureon® pen no debe administrarse por inyección intravenosa o intramuscular.

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

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 indicación
- Inserto Versión 1-2019
- Información para prescribir Versión 1-2019

Nuevas indicaciones:

Bydureon está indicado:

- Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no han respondido adecuadamente a

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metformina, junto con otros hipoglucemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona, dapagliflozina e insulina basal en adultos.

- Para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, o accidente cerebrovascular no fatal) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

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 (EXSCEL) no demuestra la real eficacia del producto de la referencia con respecto al placebo (11 % versus 12%, p no significativa) para “Para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, o accidente cerebrovascular no fatal) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida”. La Sala solicita al interesado allegar información clínica adicional que soporte la indicación propuesta.

3.4.1.13 **ESMERON® 50 MG / 5 ML**

Expediente : 1983938
Radicado : 20181141999
Fecha : 16/07/2018
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:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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
- Modificación de grupo etario
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Información para prescribir Versión 102017

Nueva dosificación:

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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ 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 $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ 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 $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ 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 (ver sección 5.1).

Dosis de mantenimiento

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Nuevo grupo etario:

Pacientes adultos y pediátricos

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

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al rocuronio o al ión bromuro, o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

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.

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ambos agentes bloqueadores neuromusculares y corticosteroides, el periodo de uso del agente bloqueador neuromuscular debe limitarse tanto como sea posible.

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.

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 $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ 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.

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 poliomyelitis 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo al estudio ODIN: INT0062663 se presentaron eventos adversos clínicamente significativos en la presión arterial y frecuencia cardíaca, la Sala requiere al interesado que explique cuál es el impacto de estos hallazgos en el grupo etario propuesto.

3.4.1.14 XELJANZ® 5 MG

Expediente : 20059967
Radicado : 20181108945 / 20181246973
Fecha : 30/11/2018
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 5mg de Tofacitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Xeljanz® xr (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), de moderada a severamente activa, que han

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentado una respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento no debe ser usado en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad reumatoide de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azotioprina y ciclosporina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010329 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.1.2.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 16.0 v.4.0
- Información para prescribir versión 16.0 v.4.0

Nueva dosificación:
Posología.

No se ha estudiado XELJANZ® combinado con DMARDS biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con Xeljanz® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Posología para Artritis Reumatoide.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xeljanz® / Xeljanz® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

Xeljanz®

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrada dos veces al día.

Xeljanz® XR

La dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg una vez al día.

Xeljanz® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) con Xeljanz 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de Xeljanz® Tabletas a Xeljanz® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Reumatoide.

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz® 5 mg dos veces al día a Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Artritis Psoriásica.

Xeljanz®.

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a Xeljanz® 5 mg dos veces al día.

Xeljanz® XR

La dosis recomendada de Xeljanz® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDs.

Xeljanz® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) con Xeljanz® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ 5

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg dos veces al día y Xeljanz® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de Xeljanz® Tabletas a Xeljanz® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Psoriásica.

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz® 5 mg dos veces al día a Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio.

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

Recuento Bajo de Linfocitos.

Valor de Laboratorio

(células/mm³) Recomendación

Recuento de linfocitos ≥ 500 . Mantener la dosis.

Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).

Interrumpir el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo

Valor de Laboratorio

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(células/mm³) Recomendación

RAN >1000 Mantener la dosis.

RAN 500-1000 Para pacientes que reciben Xeljanz® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de Xeljanz®. Cuando el RAN sea >1000, reanudar el tratamiento con Xeljanz® 5 mg dos veces al día.

Para pacientes que reciben Xeljanz® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de Xeljanz® XR cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento con Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.

RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba). Interrumpa la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina

Valor de Laboratorio

(g/dL) Recomendación

Disminución de ≤ 2 g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL. Mantener la dosis.

Disminución de ≥ 2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba). Interrumpir la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Para indicaciones con una dosis máxima de Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, la dosis recomendada de Xeljanz® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con Xeljanz® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día (incluyendo, pero no

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con Xeljanz® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. (Incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis) En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR 11 mg una vez al día). No se debe administrar Xeljanz®/Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es Xeljanz® 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis de Xeljanz® no debe exceder los 5 mg una vez al día y la dosis de Xeljanz® XR no debe exceder los 11 mg una vez cada dos días, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de Xeljanz® XR es 11 mg cada dos días, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Pacientes que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada de Xeljanz®/XELJANZ XR ® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo fluconazol) la dosis de Xeljanz®/Xeljanz XR ® no debe superar los 5 mg una vez al día. La coadministración de Xeljanz®/Xeljanz XR ® con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®/Xeljanz XR ®.

Artritis Psoriásica.

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg cada dos días, en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg cada dos días, en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

Pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de Xeljanz® / Xeljanz® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®/Xeljanz® XR.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xeljanz® / Xeljanz® XR en niños entre 0 y 18 años de edad.

Nuevas indicaciones:

Xeljanz® / Xeljanz® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Xeljanz® / Xeljanz® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Advertencias y Precauciones Especiales de Administración

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y para XELJANZ® XR 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Infecciones Serias

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticoesteroides los cuales, además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo histoplasmosis, coccidioidomicosis).

No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunistas, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunistas o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con XELJANZ® deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes (ver Sección 4.8). Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ® / XELJANZ® XR en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

(...)

Tuberculosis

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de XELJANZ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con XELJANZ®. Se desconoce el impacto de XELJANZ® / XELJANZ® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ®.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que XELJANZ® / XELJANZ® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® / XELJANZ® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de XELJANZ®.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

Artritis Psoriásica

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían XELJANZ® más DMARDs (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDs (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDs (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con XELJANZ® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado cánceres de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. (Ver Tabla 4 en la Sección 4.8)

Perforaciones Gastrointestinales

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,9 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con XELJANZ®

XELJANZ® / XELJANZ® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ®. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio

Linfocitos: Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver Sección 4.2.

Neutrófilos: El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que desarrollan RAN

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



persistente de 500-1000/células/mm³, deberá reducirse la dosis de XELJANZ® o interrumpirse la administración hasta que el RAN sea mayor que >1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina:

Lípidos: El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un ensayo controlado clínico, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Pacientes con Insuficiencia Renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



XELJANZ® / XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver Sección 4.2.

En los ensayos clínicos, XELJANZ® / XELJANZ® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) (ver Secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ® /XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver Sección 4.2).

El tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver Sección 4.2). En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias

Artritis reumatoide

No se ha estudiado XELJANZ® / XELJANZ® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica

XELJANZ® / XELJANZ® XR no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones

La administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



General.

Específico de XELJANZ® XR.

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar XELJANZ® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrógeno). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Nuevas reacciones adversas:

Artritis Reumatoide

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I-VI, vea la Sección 5.1). En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con XELJANZ® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®

Artritis Psoriásica

Se estudió XELJANZ® 5mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a XELJANZ® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Experiencia de los Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias (ver Sección 4.4). donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

Artritis Reumatoide

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes tratados con monoterapia con XELJANZ® o con politerapia con DMARDs) fueron

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando XELJANZ® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de XELJANZ® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Artritis Psoriásica

En la artritis psoriásica, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con XELJANZ y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con XELJANZ® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la siguiente tabla se presentan por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y las categorías de frecuencia, se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 y <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 y <1/100) o raros (≥1/10.000 y <1/1.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®

| Clase de Sistema de Órganos | Frecuente ≥1/100 a <1/10) | Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100) | Rara ≥1/10.000 a <1/1.000) |
|-----------------------------|-----------------------------------|---|--|
| Infecciones | Neumonía (1.1%), Gripe (2.1%), | Tuberculosis (0.1%) Diverticulitis (0.2%) Pielonefritis (0.2%), | Septicemia (0.07%) Tuberculosis del |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Cáncer de Sistema de Órganos | Frecuente ≥1/100 a <1/10) | Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100) | Rara ≥1/10.000 a <1/1.000) |
|--|---|--|--|
| | Herpes zóster (2,5%), Infección del tracto urinario (4.1%), Sinusitis (2.1%), Bronquitis (3.4%), Faringitis (2.0%) Nasofaringitis (9,2%) | Celulitis (0.5%), Herpes simple (0.6%) Gastroenteritis viral (0.6%), Infección viral (0.7%) | sistema nervioso central (0.04%) ^b , Meningitis criptocócica (0.04%) ^b , Urosepticemia (0.04%) ^b , Tuberculosis diseminada(0.03%), Fascitis necrotizante (0.04%) ^b , Bacteriemia (0.04%) ^b , Bacteriemia estafilocócica (0.04%) ^b , Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (0.01%) ^b , Neumonía neumocócica(0.04%) ^b Neumonía bacteriana Encefalitis (0.04%) ^b Infección micobacteriana atípica (0.04%) ^b , Infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex (0.04%) ^b , Infección por citomegalovirus (0.01%). Artritis bacterial(0.04%) ^c |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos) | | Cánceres de piel no melanocítico (0.3%) ^d | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| C | Frecuente ≥1/100 a <1/10) | Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100) | Rara ≥1/10.000 a <1/1.000) |
|--|--|---|-------------------------------|
| Órganos | | | |
| quistes y pólipos) | | | |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | Anemia(1.8%) | Leucopenia(0.6%), Linfopenia (0.1%), Neutropenia(0.4%) | |
| Trastornos del sistema inmune | | Hipersensibilidad al medicamento (0.9%) ^e | |
| Trastornos metabólicos y nutricionales | Hiperlipidemia (1.4%). | Dislipidemia(0.9%) Deshidratación (0.2%) | |
| Trastornos Psiquiátricos | | Insomnio (0.9%) | |
| Trastornos del Sistema Nervioso | Dolor de Cabeza (5.8%) | Parestesia (0.7%) | |
| Trastornos Vasculares | Hipertensión (3.7%) | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Tos (2.5%) | Disnea (0.6%), Congestión de los senos (0.5%) | |
| Trastornos Gastrointestinales | Dolor abdominal (1.7%), Vómito (1.6%), Diarrea (4.0%), Náuseas (3.6%), Gastritis (1.3%), Dispepsia (2.2%) | | |
| Trastornos Hepatobiliares | | Esteatosis hepática (0.4%) | |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Erupción(1.5%) | Eritema (0.3%), Prurito (0.7%) | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Artralgia (3.1%) | Dolor musculoesquelético (0.8%), Inflamación de las articulaciones (0.4%). Tendinitis (0.3%), | |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Pirexia(1.2%), Edema periférico (1.8%), Fatiga (1.4%). | | |
| Investigaciones | Aumento de gamma-glutamilttransferasa (1.6%), | Aumento de enzimas hepáticas (0.6%), Aumento de transaminasas (0.3%), | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| C | Frecuente ≥1/100 a <1/10) | Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100) | Rara ≥1/10.000 a <1/1.000) |
|---|---|--|-------------------------------|
| Órganos | Aumento del colesterol sanguíneo (1.3%), Aumento de peso (2.0%), Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea (4.8%). | Alteración de las pruebas de la función hepática(0.2%),Incremento de creatinina sérica (0.6%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (0.9%) ^c | |
| Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento | | Esguince de ligamento(0.7%) ^b Esguince muscular (0.6%) | |

^a Las frecuencias están basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.

^b Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.

^c La frecuencia de la artritis bacterial es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterial y artritis infecciosa.

^d Los cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) se identificaron como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido; la frecuencia es determinada combinando las frecuencias para los términos preferidos del cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.

^e Datos de reportes espontáneos (eventos como Angioedema y urticaria han sido observados). Algunos eventos han sido observados también en ensayos clínicos.

Infecciones Generales

(...)

Artritis Psoriásica

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Infecciones Graves

Artritis Reumatoide

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

Artritis Psoriásica

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con XELJANZ®. La infección seria más común informada con XELJANZ® fue la neumonía.

Reactivación viral

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones. Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato (ver sección 5.1). La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos en artritis psoriásica, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis Reumatoide

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias (ver Sección 4.4).

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados (ver Sección 4.4).

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de



XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, vea la Sección 5.1) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, vea la Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver Sección 4.2).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por si solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y Cmax en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (ver Sección 4.2).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potencial de XELJANZ® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la C_{max} total en el estado estable de una dosis de 5 mg de dos veces al día. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de C_{max} de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la C_{max} de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes reumáticos, la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR y en pacientes con psoriasis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda aprobar las siguientes modificaciones, únicamente así:

**Nueva dosificación:
Posología.**

No se ha estudiado XELJANZ® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con Xeljanz® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Posología para Artritis Reumatoide.

Xeljanz® / Xeljanz® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

Xeljanz®

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrada dos veces al día.

Xeljanz® XR

La dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg una vez al día.

Xeljanz® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{max}) con Xeljanz 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de Xeljanz® Tabletetas a Xeljanz® XR Tabletetas para la Posología para la Artritis Reumatoide.

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz® 5 mg dos veces al día a Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Artritis Psoriásica.

Xeljanz®.

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a Xeljanz® 5 mg dos veces al día.

Xeljanz® XR

La dosis recomendada de Xeljanz® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDs.

Xeljanz® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) con Xeljanz® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día y Xeljanz® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de Xeljanz® Tabletetas a Xeljanz® XR Tabletetas para la Posología para la Artritis Psoriásica.

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz® 5 mg dos veces al día a Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

| Recuento Bajo de Linfocitos (Ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4)) | |
|---|---|
| Valor de Laboratorio (células/mm ³) | Recomendación |
| Recuento de linfocitos ≥ 500 . | Mantener la dosis. |
| Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba). | Interrumpir el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR |

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

| Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4)) | |
|---|--|
| Valor de Laboratorio (células/mm ³) | Recomendación |
| RAN > 1000 | Mantener la dosis. |
| RAN 500-1000 | Para pacientes que reciben XELJANZ® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de XELJANZ®. Cuando el RAN sea > 1000 , reanudar el tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. |
| | Para pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de XELJANZ® XR. Cuando el RAN sea > 1000 , reanude el tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día. |
| RAN < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba). | Interrumpa la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR. |



Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

| Valor Bajo de Hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4)) | |
|---|--|
| Valor de Laboratorio (g/dL) | Recomendación |
| Disminución de ≤ 2 g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL. | Mantener la dosis. |
| Disminución de ≥ 2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba). | Interrumpir la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen. |

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Para indicaciones con una dosis máxima de Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, la dosis recomendada de Xeljanz® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con Xeljanz® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con Xeljanz® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. (Incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis) En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR 11 mg una vez al día). No se debe administrar Xeljanz®/Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es Xeljanz® 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis de Xeljanz® no debe exceder los 5 mg una vez al día y la dosis de Xeljanz® XR no debe exceder los 11 mg una vez cada dos días, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de Xeljanz® XR es 11 mg cada dos días, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Pacientes que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

En pacientes que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada de Xeljanz®/XELJANZ XR ® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo fluconazol) la dosis de **Xeljanz®/Xeljanz XR ®** no debe superar los 5 mg una vez al día. La coadministración de **Xeljanz®/Xeljanz XR ®** con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con **Xeljanz®/Xeljanz XR ®**.

Artritis Psoriásica.

La dosis recomendada de **Xeljanz®** es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de **Xeljanz® XR** es de 11 mg cada dos días, en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis recomendada de **Xeljanz®** es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de **Xeljanz® XR** es de 11 mg cada dos días, en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

Pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de **Xeljanz® / Xeljanz® XR** con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con **Xeljanz®/Xeljanz® XR**.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Xeljanz® / Xeljanz® XR** en niños entre 0 y 18 años de edad.

Nuevas indicaciones:

Xeljanz® / Xeljanz® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Xeljanz® / Xeljanz® XR (tofacitinib) adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a MTX o algún otro agente antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Advertencias y Precauciones Especiales de Administración

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y para XELJANZ® XR 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Infecciones Serias

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides los cuales, además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo histoplasmosis, coccidioidomicosis).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con XELJANZ® deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ® / XELJANZ® XR en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente.

Tuberculosis

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de XELJANZ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con XELJANZ®. Se desconoce el impacto de XELJANZ® / XELJANZ® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ®.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que XELJANZ® / XELJANZ® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® / XELJANZ® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de XELJANZ®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

Artritis Psoriásica

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían XELJANZ® más DMARDs (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDs (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDs (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con XELJANZ® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado cánceres de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Perforaciones Gastrointestinales

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de



incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,9 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con XELJANZ®

XELJANZ® / XELJANZ® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ®. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio

Linfocitos: Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los linfocitos deben controlarse

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver Sección 4.2.

Neutrófilos: El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que desarrollan RAN persistente de 500-1000/células/mm³, deberá reducirse la dosis de XELJANZ® o interrumpirse la administración hasta que el RAN sea mayor que >1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina:

Lípidos: El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo controlado clínico, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Pacientes con Insuficiencia Renal

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de XELJANZ® / XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver Sección 4.2.

En los ensayos clínicos, XELJANZ® / XELJANZ® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ® /XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias

Artritis reumatoide

No se ha estudiado XELJANZ® / XELJANZ® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica

XELJANZ® / XELJANZ® XR no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de



IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones

La administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

General.

Específico de XELJANZ® XR.

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar XELJANZ® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Nuevas reacciones adversas:

Artritis Reumatoide

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I-VI, vea la Sección 5.1). En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con XELJANZ® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® de una

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®

Artritis Psoriásica

Se estudió XELJANZ® 5mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a XELJANZ® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Experiencia de los Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias. donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

Artritis Reumatoide

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes tratados con monoterapia con XELJANZ® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando XELJANZ® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de XELJANZ® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Artritis Psoriásica

En la artritis psoriásica, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con XELJANZ® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la siguiente tabla se presentan por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y las categorías de frecuencia, se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$) o raros ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®

| Clase de Sistema de Órganos | Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ | Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ |
|-----------------------------|--|---|--|
| Infecciones | Neumonía (1.1%), Gripe (2.1%), Herpes zóster (2,5%), Infección del tracto urinario (4.1%), Sinusitis (2.1%), Bronquitis (3.4%), Faringitis (2.0%) Nasofaringitis (9,2%) | Tuberculosis (0.1%) Diverticulitis (0.2%) Pielonefritis (0.2%), Celulitis (0.5%), Herpes simple (0.6%) Gastroenteritis viral (0.6%), Infección viral (0.7%) | Septicemia (0.07%) Tuberculosis del sistema nervioso central (0.04%) ^b , Meningitis criptocócica (0.04%) ^b , Urosepticemia (0.04%) ^b , Tuberculosis diseminada (0.03%), Fascitis necrotizante (0.04%) ^b , Bacteriemia (0.04%) ^b , Bacteriemia estafilocócica (0.04%) ^b , Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (0.01%) ^b , Neumonía neumocócica (0.04%) ^b Neumonía |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| C a se de Sistema de Ó ganos | Frecuente ≥1/100 a <1/10) | Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100) | Rara ≥1/10.000 a <1/1.000) |
|--|--|--|--|
| | | | bacteriana Encefalitis (0.04%) ^b Infección micobacteriana atípica (0.04%) ^b , Infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex (0.04%) ^b , Infección por citomegalovirus (0.01%). Artritis bacterial(0.04%) ^c |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) | | Cánceres de piel no melanocítico (0.3%) ^d | |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | Anemia(1.8%) | Leucopenia(0.6%), Linfopenia (0.1%), Neutropenia(0.4%) | |
| Trastornos del sistema inmune | | Hipersensibilidad al medicamento (0.9%) ^e | |
| Trastornos metabólicos y nutricionales | Hiperlipidemia (1.4%). | Dislipidemia(0.9%) Deshidratación (0.2%) | |
| Trastornos Psiquiátricos | | Insomnio (0.9%) | |
| Trastornos del Sistema Nervioso | Dolor de Cabeza (5.8%) | Parestesia (0.7%) | |
| Trastornos Vasculares | Hipertensión (3.7%) | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Tos (2.5%) | Disnea (0.6%), Congestión de los senos (0.5%) | |
| Trastornos Gastrointestinales | Dolor abdominal (1.7%), Vómito (1.6%), Diarrea (4.0%), Náuseas (3.6%), Gastritis (1.3%), | | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| C a se de Sistema de Ó ganos | Frecuente ≥1/100 a <1/10) | Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100) | Rara ≥1/10.000 a <1/1.000) |
|--|--|---|-------------------------------|
| | Dispepsia (2.2%) | | |
| Trastornos Hepatobiliares | | Esteatosis hepática (0.4%) | |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Erupción(1.5%) | Eritema (0.3%), Prurito (0.7%) | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Artralgia (3.1%) | Dolor musculoesquelético (0.8%), Inflamación de las articulaciones (0.4%). Tendinitis (0.3%), | |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Pirexia(1.2%), Edema periférico (1.8%), Fatiga (1.4%). | | |
| Investigaciones | Aumento de gamma-glutamilttransferasa (1.6%), Aumento del colesterol sanguíneo (1.3%), Aumento de peso (2.0%), Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea (4.8%). | Aumento de enzimas hepáticas (0.6%), Aumento de transaminasas (0.3%), Alteración de las pruebas de la función hepática(0.2%), Incremento creatinina sérica (0.6%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (0.9%) ^c | |
| Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento | | Esguince de ligamento(0.7%) ^b Esguince muscular (0.6%) | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ^a Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.
- ^b Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.
- ^c La frecuencia de la artritis bacterial es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterial y artritis infecciosa.
- ^c Los cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) se identificaron como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido; la frecuencia es determinada combinando las frecuencias para los términos preferidos del cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.
- ^e Datos de reportes espontáneos (eventos como Angioedema y urticaria han sido observados). Algunos eventos han sido observados también en ensayos clínicos.

Infecciones Generales

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3



pacientes con eventos por 100 pacientes años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Artritis Psoriásica

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Infecciones Graves

Artritis Reumatoide

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

Artritis Psoriásica

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con XELJANZ®. La infección seria más común informada con XELJANZ® fue la neumonía.

Reactivación viral

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis Reumatoide

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.



Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas. En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, vea la Sección 5.1) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, vea la Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT $>3x$ LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT $>3x$ LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0.9%, 1.24% y 1.14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).



La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por sí solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y Cmax en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Potencial de XELJANZ® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la Cmax total en el estado estable de una dosis de 5 mg de dos veces al día. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de Cmax de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la Cmax de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes reumáticos, la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR y en pacientes con psoriasis.

En el inserto e ipp, en la frase “Para los pacientes que desarrollan RAN persistente de 500-1000/células/mm³, deberá reducirse la dosis de XELJANZ® o interrumpirse la administración hasta que el RAN sea mayor que 1000 células/mm³.” En lugar de reducir deber ser suspender.

En el inserto e información para prescribir, en la frase “Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es

Acta No. 02 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

aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).”, en lugar de artritis reumatoide debe ser Artritis Psoriásica.

Finalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan a las indicaciones del presente concepto.

3.4.1.15 ARCALION TABLETAS RECUBIERTAS 200 MG.

Expediente : 200779
Radicado : 20181116681 / 20181247219
Fecha : 03/12/2018
Interesado : Mutter y Asociados S.A.S

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.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad alguno de sus 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. 2018010327 emitido mediante Acta No. 10, numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con el proceso de apobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181116681
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181116681

Nuevas indicaciones:

Astenia. Tratamiento de ciertos estados de inhibición física o psíquica con apatía y una reducción de la actividad

Acta No. 02 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





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la nueva indicación solicitada dado que la información allegada no se encuentra relacionada con alteración neurológica alguna sino con manifestaciones inespecíficas sin relación con una patología neurológica puntual.

Adicionalmente, a la luz del estado del arte la indicación propuesta no tiene cabida dentro de un cuadro clínico definido o universalmente aceptado.

La Sala insiste en que la única indicación aceptada es tratamiento de las deficiencias de tiamina especialmente en casos que cursen con estados neurológicos.

3.4.1.16 BISBACTER SUSPENSION BISBACTER TABLETAS

Expediente : 1991423 / 42932
Radicado : 20181160545 / 20181256296 / 20181160552 / 20181256246
Fecha : 13/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada 100 mL de suspensión contiene subsalicilato de bismuto 1,7 g.
Cada tableta masticable contiene, subsalicilato de bismuto 262mg

Forma farmacéutica:

Suspensión

Tabletas masticables

Indicaciones: Antidiarreico, Antiulceroso

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los salicilatos o al ácido acetil salicílico.
Adminístrese con precaución a pacientes que estén recibiendo medicación anticoagulante, tratamiento de gota o diabetes

Acta No. 02 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 los Autos No. 2018013261 y 2018013259 emitidos mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.2.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para los productos de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Antiulceroso, Antidiarreico, Dispepsia, indigestión, flatulencia, síntomas por reflujo gastroesofágico y tratamiento para náusea

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que, de acuerdo con los estudios presentados, las únicas indicaciones soportadas son como antiulceroso y antidiarreico. La Sala recomienda negar la modificación de indicaciones puesto que no se presentó respuesta satisfactoria al Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.3.

3.4.1.17. UNIRS - CARBOPLATINO

Radicado : 20191013016

Fecha : 25/01/2019

Interesado : Asociación colombiana de Hematología y Oncología

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de las siguientes indicaciones para el principio activo carboplatino, polvo liofilizado 450 mg por vía intravenosa:

- Indicación: Malignidad tímica
Grupo etario: Adultos
Dosificación: Carboplatino 4 AUC cada 3 semanas (en combinación con Paclitaxel)

- Indicación: Cáncer de mama temprano como tratamiento adyuvante o perioperatorio
Dosificación: Carboplatino 6 mg/ml/min AUC mas docetaxel (75mg/m²), cada 3 semanas por 6 ciclos (TC) con o sin trastuzumab (TCH)

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Indicación: Cáncer de mama metastásico
Dosificación: 6 ACU cada 3 semanas (en combinación con trastuzumab y paclitaxel)
6 ACU cada 3 semanas (en combinación con trastuzumab y docetaxel)

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 indicación Malignidad tímica la evidencia allegada es insuficiente, dado que lo presentado corresponde a datos de series de casos que no permiten sacar conclusiones sobre la seguridad y eficacia, por tanto se solicita se allegue información adicional.

-Para la indicación Cáncer de mama temprano, la Sala recomienda aprobar únicamente así:

Indicación: Adenocarcinoma de mama temprano con alto riesgo como tratamiento adyuvante o peri-operatorio
Dosificación: Carboplatino 6 mg/ml/min AUC mas docetaxel (75mg/m²), cada 3 semanas por 6 ciclos (TC) con o sin trastuzumab (TCH)

-Para la indicación Cáncer de mama metastásico, la Sala considera que la evidencia allegada no permite concluir sobre la real eficacia y seguridad, dado que los estudios clínicos no muestran datos favorables de sobrevida global con respecto a otras terapias. Dado lo anterior se requiere información adicional, tanto para estadio III como IV.

3.4.1.18. UNIRS - FLUDARABINA

Radicado : 20191013016
Fecha : 25/01/2019
Interesado : Asociación colombiana de Hematología y Oncología

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de las siguientes indicaciones para el principio activo fludarabina, polvo liofilizado 50 mg por vía intravenosa:

- Indicación: Condicionamiento para aplasia medular, en combinación con Fludarabina y timoglobulina
Grupo etario: Adultos
Dosificación: 150 mg/m²
- Indicación: Condicionamiento Busulfan-fludarabina para leucemia mieloide aguda, linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica.
Grupo etario: Adultos
Dosificación: 150 mg/m²
- Indicación: Fludarabina en combinación con quimioterapia (protocolo IDA-FLAG) para leucemias agudas en recaídas
Grupo etario: Adultos
Dosificación: 30 mg/m²/día

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

-Para la indicación Condicionamiento para aplasia medular, la Sala recomienda aprobar así:

**Indicación: Condicionamiento para aplasia medular, en combinación con Fludarabina y timoglobulina
Grupo etario: Adultos
Dosificación: 150 mg/m²**

Para la indicación Condicionamiento Busulfan-fludarabina para leucemia mieloide aguda, linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, la Sala recomienda aprobar así:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación: Condicionamiento Busulfan-fludarabina para leucemia mieloide aguda, linfocítica aguda, síndrome mielodisplásicos, leucemia mieloide crónica.

Grupo etario: Adultos

Dosificación: 150 mg/m²

Para la indicación Fludarabina en combinación con quimioterapia (protocolo IDA-FLAG) para leucemias agudas en recaídas, el interesado debe allegar información adicional dado que lo presentado (MRC trial, Milligan *et al* 2006) señala que la sobrevida global en pacientes con el esquema fludarabina y citosina es ampliamente inferior al tratamiento estándar (16% versus 27%).

3.4.1.19. VALGANCICLOVIR 450 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20100178
Radicado : 2017011536 / 20181214404
Fecha : 18/10/2018
Interesado : Genfar S.A

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 450mg de Valganciclovir Base

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (retinitis por cmv) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Trasplante de órganos sólidos. Prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por cmv) en pacientes adultos y pediátricos con riesgo sometidos a trasplantes de órganos sólidos (TOS).

Contraindicaciones: Contraindicado a pacientes alérgicos al valganciclovir, el ganciclovir o cualquier otro componente del producto. Puede producirse una reacción cruzada de hipersensibilidad entre el aciclovir y valaciclovir. Debe considerarse potencialmente teratógeno y cancerígeno. Es probable que inhiba transitoria o permanentemente la espermatogénesis. Se han descrito leucopenia, neutropenia,

Acta No. 02 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depresión medular y anemia aplásica en los pacientes

Tratados con el fármaco. Se contraindica en embarazo, lactancia y en niños menores.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008639 emitido mediante Acta No. 10 de 2017, numeral 3.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de las indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

- Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (retinitis por cmv) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Trasplante de órganos sólidos. Prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por cmv) en pacientes adultos y pediátricos con riesgo sometidos a trasplantes de órganos sólidos (TOS).
- Indicado en neonato con infección congénita sintomática por CMV desde el nacimiento hasta los dos meses. Prevención de los 4 meses a los 6 años de enfermedad por CMV en trasplante renal y cardiaco.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones deben ser únicamente así:

Nuevas indicaciones:

- **Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (retinitis por cmv) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Trasplante de órganos sólidos. Prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por cmv) en pacientes adultos y pediátricos con riesgo sometidos a trasplantes de órganos sólidos (TOS).**
- **Prevención de la enfermedad por citomegalovírica (CMV) en niños de los 4 meses a los 6 años en trasplante renal y cardiaco.**

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para la indicación: Indicado en neonato con infección congénita sintomática por CMV desde el nacimiento hasta los dos meses., el interesado no allega información clínica que la sustente, por lo que recomienda negar.

3.4.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.4.2.1 ORENCIA® 250 MG - POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA ORENCIA® SOLUCION INYECTABLE PARA ADMINISTRACION SUBCUTÁNEA 125 MG/ML

Expediente : 19976227 / 20041743
Radicado : 20181236066 / 20181236070
Fecha : 16/11/2018
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 262.5mg de Abatacept
Cada jeringa prellenada contiene 125mg de Abatacept

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

Indicaciones:

Expediente: 19976227

Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. Orencia® puede usarse como monoterapia o concomitantemente con medicamentos modificadores de la artritis reumatoidea (dmars) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (tnf).

Orencia® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



severo que no han recibido previamente metotrexato (mxt). Orencia® puede usarse en combinación con metotrexato (mtx).

Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo, quienes no han respondido adecuadamente a otros fármacos incluyendo un bloqueador del factor de necrosis tumoral (tnf).

Expedente 20041743

Artritis reumatoidea (ar) temprana del adulto: orencia® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexato (mtx). Orencia® puede usarse en combinación con mtx. Artritis reumatoidea del adulto orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. Orencia® puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (dmards) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (tnf).

Contraindicaciones:

Expediente: 19976227

No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a orencia o alguno de sus componentes. Se advierte con uso concomitante con antagonistas del TNF.

Expedente 20041743

No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a orencia o alguno de sus componentes. No se recomienda el tratamiento concomitante con orencia y un antagonista del tnf. (Antagonistas del factor de necrosis tumoral)

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
- Inserto versión Junio 2017

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión Junio 2017

Nuevas indicaciones:

Orencia IV 250 mg:

Artritis Reumatoidea del Adulto

ORENCIA® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. ORENCIA puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Artritis Reumatoidea (AR) Temprana del Adulto

ORENCIA está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexato (MTX). ORENCIA puede usarse en combinación con metotrexato.

Artritis Idiopática Juvenil

ORENCIA está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo, quienes no han respondido adecuadamente a otros fármacos incluyendo un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF).

Artritis Psoriásica del Adulto (APs)

Orencia está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARD) ha sido inadecuado. Orencia puede usarse con o sin DMARD no biológicos.

Orencia SC 125 mg/mL:

Artritis Reumatoidea (AR) Temprana del Adulto

Orencia está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



severo que no han recibido previamente metotrexato (MTX). Orencia puede usarse en combinación con metotrexato.

Artritis Reumatoidea del Adulto

Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. Orencia puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF)

Artritis Psoriásica del Adulto (APs)

Orencia está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARD) ha sido inadecuado. Orencia puede usarse con o sin DMARD no biológicos.

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 justificar el no uso de comparador activo en un estudio clínico presentado.

3.4.2.2 **NOVOSEVEN® RT 1mg** **NOVOSEVEN® RT 2mg** **NOVOSEVEN® RT 5mg**

Expediente : 20021985 / 20015482 / 20021986
Radicado : 20181247951 / 20181247953 / 20181247956
Fecha : 03/12/2018
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 1mg de Factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) eptacog alfa activado

Cada vial contiene 2mg de Factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) eptacog alfa activado

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial contiene 5mg de Factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) eptacog alfa activado

Forma farmacéutica:

Polvo y disolvente para solución inyectable

Indicaciones:

Novoseven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación viii ó ix > 5 bu
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor viii o factor ix
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de fvii
- en pacientes con trombostenia de glanzmann con anticuerpos a gp iib - iiiia y/o hla, y con refractariedad previa o actual a transfusiones de plaquetas.

Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, los excipientes, o a las proteínas de murinos, hámster o bovinos.

Precauciones y advertencias:

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollo de eventos tromboticos o de inducción de coagulación intravascular diseminada (cid) asociados con el tratamiento con novoseven® rt. Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o cid. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener precaución cuando se administre novoseven® rt a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes sometidos a cirugías mayores, neonatos, o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de estas situaciones, se deberá sopesar el beneficio potencial del tratamiento con novoseven® rt contra el riesgo de estas complicaciones.

Debido a que el factor de coagulación viia puede contener cantidades de trazas de igg de ratón, igg bovina y otras proteínas residuales de cultivo (proteínas séricas de hámster y bovino), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento i.v. Con antihistamínicos. Si se presentan reacciones alérgicas o del tipo anafiláctico, se debe suspender de inmediato su administración. En caso de shock anafiláctico, se deberá implementar tratamiento médico estándar para el shock. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. Se debe advertir al paciente para que suspenda el uso del producto de inmediato y se comunique con su médico en caso de que se presenten tales síntomas.

En caso de hemorragias graves, el producto deberá ser administrado en hospitales, de preferencia especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación viii o ix, o de no ser posible, en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia. Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/supervisor del hospital, cuanto antes sobre cualquier uso de novoseven® rt.

En los pacientes con deficiencia de factor vii se debe monitorear el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor vii antes y después de la administración de novoseven® rt. Cuando la actividad del factor viia no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento a las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el análisis de anticuerpos. Se han reportado trombosis en pacientes con deficiencia de factor vii tratados con novoseven® rt durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor vii tratados con novoseven® rt.

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión 23

Nuevas indicaciones:

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- En pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 BU
- En pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX
- En pacientes con hemofilia adquirida
- En pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión 23**

Nuevas indicaciones:

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- **En pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 BU**
- **En pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX**
- **En pacientes con hemofilia adquirida**
- **En pacientes con deficiencia congénita de FVII**
- **Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.**
- **Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores**

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2.3 NPLATE® 250 MCG

Expediente : 20027769
Radicado : 20181258336
Fecha : 14/12/2018
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 250mcg de Romiplostim

Forma farmacéutica:

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;
- 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).

Reparición 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 02 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 dosificación
- Modificación de vía de administración
- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir e inserto versión 6, de diciembre de 2018

Nueva dosificación:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 10 ⁹ /L. | Cada 2 semanas |
| > 400 | No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10 ⁹ /L. <ul style="list-style-type: none">▪ 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. | | |
| Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de la Respuesta a Nplate. | | |

Tabla 2. Guía para ajuste de dosis en pacientes pediátricos basado en el recuento de plaquetas

Acta No. 02 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 | | |
| < 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 10 ⁹ /L. <ul style="list-style-type: none">▪ 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 |
| Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate. | | |
| Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de la respuesta a Nplate. | | |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Guía para calcular la dosis del paciente y el volumen a administrar de Nplate

| | |
|---|---|
| Dosis del paciente | <p>Dosis del paciente (mcg) = Peso (kg) x Dosis en mcg/kg</p> <p>Cuando se calcule la dosis inicial, siempre se deberá utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 | <p>Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución. La concentración resultante es de 500 mcg/mL.</p> <p>Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/500 mcg/mL (Redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).</p> |
| Si la dosis del paciente es < 23 mcg | <p>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.</p> <p>Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/125 mcg/mL (Redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).</p> |
| Ejemplo | <p>Un paciente de 10 kg inicia a una dosis de 1 mcg/kg de romiplostim.</p> <p>Dosis individual para el paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg</p> <p>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.</p> <p>Volumen a administrar (mL) = 10 mcg/125 mcg/mL = 0,08 mL</p> |

Discontinuación del tratamiento

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: 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).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para Inyección resulta en una concentración de 500 mcg/mL. Si la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN), 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevo grupo etario:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 1 año de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- 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 indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 1 año de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- 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 precauciones y advertencias:

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; adultos y niños, podrían desarrollar trombocitopenia de mayor grado de 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 adultos 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 ha establecido el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de la 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. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación precisa depende de un paso de dilución adicional después de la reconstitución. 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 materno y se evidenció aumento de pérdidas posimplantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y posnatal 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 perinatal 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

La seguridad y la eficacia de romiplostim en pacientes pediátricos de 1 o más años de edad, se evaluaron en dos estudios controlados con placebo, aleatorizados, un estudio Fase 1/2 y un estudio Fase 3.

Los resultados de un estudio pivotal demuestran que la incidencia de la respuesta plaquetaria duradera de los pacientes es de 10,0% en el grupo de placebo y de 52,4% en el grupo de romiplostim. La diferencia y el IC 95% de la tasa de incidencia fue de 42,4% (22,4%; 62,4%). El OR para romiplostim con respecto a placebo fue 9,05 (IC 95%: 1,90; 43,20, valor $p = 0,0018$).

Al igual que en los datos de los ensayos en adultos con PTI, romiplostim indujo altas tasas de respuesta plaquetaria duradera y global, con un perfil de seguridad similar en niños con trombocitopenia inmune sintomática con una duración de más de 6 meses.

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.

Interacciones medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG)

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos sobre los ensayos de laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio.

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 Trombocitosis Fibrosis de reticulina de la médula ósea | Frecuente Frecuente Poco frecuente |

Acta No. 02 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 (COS) MedDRA | Reacciones adversas (término preferido) [TP] | Categoría de frecuencia |
|---|--|--|
| Trastornos gastrointestinales | Dolor abdominal Dispepsia | Frecuente Frecuente |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | Frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Artralgia Dolor en las extremidades Mialgia Dolor musculoesquelético ^a | Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea Mareo Parestesia | Muy frecuente Muy frecuente Frecuente |

Acta No. 02 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 (COS) MedDRA | Reacciones adversas (término preferido) [TP] | Categoría de frecuencia |
|---|--|-----------------------------|
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio | Muy frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Angioedema | Poco frecuente |
| Trastornos vasculares | Hemorragia Eritromelalgia | Frecuente 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.

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(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%).

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. 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 |
|--|--|----------------------------|
|--|--|----------------------------|



| Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA | Reacciones adversas (término preferido[TP]) | Categoría de frecuencia |
|--|---|---|
| Infecciones e Infestaciones | Infección de las vías Respiratorias Superiores Rinitis Faringitis Conjuntivitis Infección en los Oídos Gastroenteritis Sinusitis | Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | Tos Dolor Bucofaríngeo | Muy frecuente Muy frecuente |
| Trastornos Gastrointestinales | Dolor Abdominal Superior Diarrea | Muy frecuente Muy frecuente |
| Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo | Erupción Púrpura Urticaria | Muy frecuente Frecuente Frecuente |

Acta No. 02 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 (COS) MedDRA | Reacciones adversas (término preferido[TP]) | Categoría de frecuencia |
|---|--|----------------------------|
| Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración | Pirexia Inflamación Periférica | Muy frecuente Frecuente |
| Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos | Contusión | Muy frecuente |

La tabla se resume por Clasificación de 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 20.0 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.

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.

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 en adultos, 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 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 <u>200</u> | 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 10 ⁹ /L. | Cada 2 semanas |

Acta No. 02 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 |
|--|--|----------------------|
| > <u>200</u> | <p>No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10⁹/L.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. | | |
| Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de la Respuesta a 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 |

Acta No. 02 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 | | |
| > 200 a < 400 durante 2 semanas consecutivas | Disminuir la dosis en 1 mcg/kg. | Cada semana |
| ≥ 400 | <p>No administrar, suspender la dosis programada.</p> <p>Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10⁹/L.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 |
| Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate. | | |
| Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de la respuesta a 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 |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | |
|---|---|
| | <p>peso corporal real al inicio del tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 | <p>Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución. La concentración resultante es de 500 mcg/mL.</p> <p>Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/500 mcg/mL (Redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).</p> |
| Si la dosis del paciente es < 23 mcg | <p>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.</p> <p>Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/125 mcg/mL (Redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).</p> |
| Ejemplo | <p>Un paciente de 10 kg inicia a una dosis de 1 mcg/kg de romiplostim.</p> <p>Dosis individual para el paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg</p> <p>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.</p> <p>Volumen a administrar (mL) = 10 mcg/125 mcg/mL = 0,08 mL</p> |

Discontinuación del tratamiento

Después de la discontinuación del tratamiento se espera recurrencia de la trombocitopenia. Los pacientes deberían ser evaluados clínicamente

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevo grupo etario:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- 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 indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- 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 precauciones y advertencias:

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; adultos y niños, podrían desarrollar trombocitopenia de mayor grado de 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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 adultos 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 ha establecido el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de la 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. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación precisa depende de un paso de dilución adicional después de la reconstitución. 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 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 materno y se evidenció aumento de pérdidas posimplantación.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estudios sobre el desarrollo prenatal y posnatal 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 perinatal 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

La seguridad y la eficacia de romiplostim en pacientes pediátricos de 1 o más años de edad, se evaluaron en dos estudios controlados con placebo, aleatorizados, un estudio Fase 1/2 y un estudio Fase 3.

Los resultados de un estudio pivotal demuestran que la incidencia de la respuesta plaquetaria duradera de los pacientes es de 10,0% en el grupo de placebo y de 52,4% en el grupo de romiplostim. La diferencia y el IC 95% de la tasa de incidencia fue de 42,4% (22,4%; 62,4%). El OR para romiplostim con respecto a placebo fue 9,05 (IC 95%: 1,90; 43,20, valor $p = 0,0018$).

Al igual que en los datos de los ensayos en adultos con PTI, romiplostim indujo altas tasas de respuesta plaquetaria duradera y global, con un perfil de seguridad similar en niños con trombocitopenia inmune sintomática con una duración de más de 6 meses.

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Interacciones medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos sobre los ensayos de laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio.

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

Acta No. 02 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 (COS) MedDRA | Reacciones adversas (término preferido) [TP] | Categoría de frecuencia |
|--|--|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | +Trombocitopenia Trombocitosis Fibrosis de reticulina de la médula ósea | Frecuente Frecuente Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | Dolor abdominal Dispepsia | Frecuente Frecuente |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | Frecuente |

Acta No. 02 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 (COS) MedDRA | Reacciones adversas (término preferido) [TP] | Categoría de frecuencia |
|--|---|--------------------------------|
| 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. 02 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 hematópoyética 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%).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 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 | Infección de las vías Respiratorias Superiores Rinitis Faringitis Conjuntivitis Infección en los Oídos Gastroenteritis Sinusitis | Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente |



| Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA | Reacciones adversas (término preferido[TP]) | Categoría de frecuencia |
|---|--|--|
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | Tos Dolor Bucofaríngeo | Muy frecuente Muy frecuente |
| Trastornos Gastrointestinales | Dolor Abdominal Superior Diarrea | Muy frecuente Muy frecuente |
| Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo | Erupción Púrpura Urticaria | Muy frecuente Frecuente Frecuente |
| Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración | Pirexia Inflamación Periférica | Muy frecuente Frecuente |
| Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos | Contusión | Muy frecuente |

La tabla se resume por Clasificación de 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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI o Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI.

Nota: Se utilizó la versión 20.0 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.

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 en adultos, 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 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.

Adicionalmente, la Sala considera que la información para prescribir e inserto deben ajustarse al presente concepto.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2.4 XULTOPHY® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20090556
Radicado : 20181091382 / 20181241609
Fecha : 23/11/2018
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL de solución para inyección contiene 100UI de Insulina Degludec, 3.6 mg de liraglutida

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a uno o los dos principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar xultophy en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia:

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. Combinado con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes de riñón o hígado y las enfermedades que afectan las glándulas adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de xultophy®. Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. por una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongada. al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiperglucemia:

Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiperglucemia y potencialmente, coma hiperosmolar. En caso de la interrupción de xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiperglucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequedad, enrojecimiento de la piel, resequedad en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia severa. Los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Combinación de tiazolidinedionas y productos insulínicos medicinales:

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas con productos insulínicos medicinales, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular:

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de xultophy®, con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de xultophy® puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina degludec y/o liraglutida. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos puede requerir un ajuste de la dosis de xultophy® para corregir la tendencia a hiperglucemia o hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollan anticuerpos específicos contra la insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra la liraglutida después del tratamiento con xultophy®. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de xultophy®.

Pancreatitis aguda:

El uso de agonistas del receptor de glp-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda. Para liraglutida, un componente de xultophy®, se ha reportado pancreatitis aguda durante los estudios clínicos y el uso comercial. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. En caso de sospecha de pancreatitis, se debe suspender xultophy®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar xultophy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Eventos tiroideos adversos:

Se ha reportado eventos adversos tiroideos, incluyendo aumento de la calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea en los estudios clínicos con agonistas del receptor de glp-1, incluyendo liraglutida, un componente de xultophy®, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente; por lo tanto, xultophy® debe ser utilizada con precaución en estos pacientes.

Enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética:

No existe experiencia con xultophy® en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. Por lo tanto no se recomienda xultophy® en estos pacientes.

Deshidratación:

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de glp-1, incluyendo liraglutida, un componente de xultophy®. Los pacientes tratados con

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



xultophy® deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en relación con los efectos gastrointestinales secundarios y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Prevención de los errores de medicación:

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes

Poblaciones no estudiadas:

No se ha estudiado la transferencia a xultophy® desde dosis de insulina basal >40 unidades.

No se ha estudiado la transferencia desde los agonistas del receptor de glp-1 receptor.

No se ha estudiado xultophy® en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (dpp-4), glinidas o insulina prandial.

Existe una limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase i-ii de la asociación cardíaca de new york (nyha); por lo tanto xultophy® debe ser utilizado con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase iii-iv de la nyha y por lo tanto xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009942 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.4.2 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 Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto Profesional Basado en CCDS Versión 11

Nuevas indicaciones:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xultophy® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales (ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas para los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones).

Liraglutida, un componente de Xultophy®, está indicada para reducir el riesgo de eventos adversos cardíacos importantes en adultos con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular (ver eficacia clínica y seguridad). Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de Xultophy® para reducir el riesgo de eventos cardíacos en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Nuevas precauciones y advertencias:

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas de los receptores de GLP-1. Deberá informarse a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Xultophy®; en caso de que se confirme la presencia de pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Xultophy®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí sola no es un factor predictivo de pancreatitis aguda

Eventos adversos tiroideos

Se han registrado eventos adversos tiroideos, tales como bocio, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluida liraglutida y, en particular, en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por consiguiente, Xultophy® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado el cambio a Xultophy® de dosis de insulina basal de <20 y >50 unidades.

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Xultophy® no está recomendado para estos pacientes.

Nuevas reacciones adversas:

Aumento del ritmo cardíaco

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado un aumento del ritmo cardíaco desde el valor de referencia de hasta 2 a 3 pulsos más por minuto en los estudios clínicos con Xultophy®. En el estudio Leader, no se observó ningún impacto clínico a largo plazo en el riesgo de eventos cardiovasculares con liraglutida (un componente de Xultophy®) causado por el aumento en la frecuencia cardíaca.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones puesto que el análisis que allega el interesado es con base en la extrapolación en la cual uno de los principios activos es distinto al producto de la referencia, debido a que no se trataron pacientes con la asociación.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 SIAX ®

Expediente : 19994617
Radicado : 20181236945
Fecha : 19/11/2018
Interesado : Global Skin Ltda

Composición:

Cada vial contiene 100U de Toxina Botulinica Tipo A purificada de Clostridium Botulinum Cepa Hall

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

1. Siax® está indicado para el tratamiento del blefaroespasma esencial benigno en pacientes de 18 años de edad y mayores.
2. Siax® está indicado para el tratamiento de la deformidad de pie equino debido a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral de 2 años de edad y mayores.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. Mejora temporal de las arrugas glabellares serias que van desde moderadas a severas asociadas con las actividades del musculo corrugador y/o músculo procer en adultos mayores de 20 años y menores de 65 años.

Contraindicaciones:

Siax® no se debe administrar a los siguientes pacientes:

1. Pacientes con reacciones de hipersensibilidad a alguno de los ingredientes
2. Pacientes Con alteraciones funcionales neuromusculares sistémicas (miastenia gravis severa, síndrome de Lambert – Eaton, esclerosis lateral amiotrófica, etc.) (El efecto de relajación del musculo de este medicamento puede empeorar la enfermedad)
3. Pacientes con disfunción respiratoria severa mientras utilizan Siax ® para distonía cervical.
4. Mujeres que están embarazadas o pueden quedar embarazadas y madres lactantes.

Siax® se debe administrar con precaución a los siguientes pacientes:

1. Pacientes que están tomando un relajante muscular (Tubocurarina sódica, Dantroleno sódico, etc) (Pueden estar en riesgo de desarrollar disfagia o aumento del efecto de relajación muscular)
2. Los pacientes que están tomando clorhidrato de espectinomicina, antibióticos amino glucósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc) antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc) antibióticos de tetraciclina, antibióticos de lincosamida, relajante muscular (Baclofeno, etc) anticolinérgicos (Bromuro de butilescopolamina, clorhidrato de trihexifenidilo, etc) benzodiazepinas y medicamentos similares (Diazepam, etizolam, etc) benzamidas (clorhidrato de tiaprida, sulpirida, etc) y medicamentos con efecto de relajación muscular pueden estar en riesgo de desarrollar disfagia o de aumentar el efecto de relajación muscular.

Precauciones y advertencias:

Como el componente activo de este medicamento es la toxina tipo A de Clostridium botulinum una neurotoxina que se deriva de Clostridium botulinum, las dosis recomendadas y la frecuencia de administración se deben observar con un cabal conocimiento de las precauciones de uso. Los médicos que administran el medicamento deben entender la anatomía neuromuscular correspondiente del área comprometida y las alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos anteriores. También se requiere un conocimiento de las técnicas electromiográficas corrientes para la administración del medicamento. No se deben exceder la dosis recomendada y la frecuencia de administración de Siax®

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. **Difusión del efecto de la toxina:** En algunos casos, el efecto de la toxina botulínica puede observarse más allá del sitio de la inyección. Los síntomas pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopía, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria y dificultades respiratorias. Las dificultades para deglutir y para respirar pueden poner en peligro la vida y han existido reportes de muerte relacionada con la difusión de los efectos de la toxina. El riesgo de síntomas probablemente es mas grande en niños tratados con espasticidad pero pueden también ocurrir síntomas en adultos tratados con espasticidad y otras condiciones. Los síntomas con difusión del efecto de la toxina se han reportado con dosis comparables o menores que las dosis utilizadas para tratar la distonía cervical.
2. **Reacciones de hipersensibilidad:** Raras veces se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad con otros productos de toxina botulínica. Estas reacciones incluyen anafilaxia, urticaria, edema del tejido blando y disnea. Se ha reportado un caso fatal de anafilaxia con otro producto de toxina botulínica en el cual se utilizó lidocaína como un diluyente, pero el agente causal no se pudo determinar confiablemente. Si ocurre esta reacción, se debe suspender la inyección del medicamento y se debe iniciar inmediatamente terapia médica apropiada.
3. **Alteraciones neuromusculares preexistentes:** las personas con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motriz) o alteraciones funcionales neuromusculares (por ejemplo, miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton) pueden estar en mayor riesgos de efectos sistémicos clínicamente significativos incluyendo disfagia severa y compromiso respiratorio a dosis típicas de inyección con toxina botulínica. La literatura médica publicada con otro producto de toxina botulínica ha reportado casos raros de administración de una toxina botulínica a pacientes con desordenes neuromusculares conocidos o no reconocidos donde los pacientes han presentado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos a dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos la disfagia ha perdurado varios meses y ha requerido la colocación de un tubo para alimentación gástrica.
4. **Disfagia:** Tratamiento con cualquier toxina botulínica en pacientes con distonia cervical puede resultar en disfagia y es el efecto adverso mas frecuente. Es raro que el paciente requiera un tubo nasogástrico por la severidad del cuadro de disfagia. Se han reportado casos de muerte, primero por disfagia que derivo a un cuadro de neumonía por aspiración.
5. **Compromiso cardiovascular:** Hubo reportes de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular, como la arritmia e infarto agudo de miocardio, y en algunos casos con resultados fatales en pacientes tratados con otras toxinas

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



botulínicas. Algunos pacientes ya tenían enfermedad cardiovascular como factor de riesgo.

6. Durante la administración de otra toxina botulínica para el tratamiento de estrabismo, ha ocurrido hemorragia retrobulbar seria como para comprometer la circulación retinal, causado durante la penetración de la aguja en la órbita: Seglolo ocular, motivo por el cual se debe tener a mano el oftalmoscopio para un diagnóstico rápido. Por otro lado, la parálisis de uno o más músculos extraoculares pueden producir desorientación espacial, diplopía, etc. La oclusión del ojo afectado puede aliviar los síntomas.

7. Exposición de la córnea y ulceración den pacientes tratados con productos de toxina botulinica para blefaroespasmio: la reducción del parpadeo debido a la inyección con toxina botulínica del músculo orbicularis puede conducir a exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con alteraciones del nervio vii. Ha ocurrido un caso de perforación de la córnea en un ojo afaquico que requirió injerto de córnea debido a este efecto. Se debe realizar una prueba cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos anteriormente operados, evitar la inyección en el área del parpado inferior para evitar el ectropión y se debe utilizar un tratamiento vigoroso del defecto epitelial. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüento, lentes de contacto blandos terapéuticos o cierre del ojo con un parche u otros medios.

8. No intercambiabilidad entre producto de toxina botulínica: Las unidades de potencia de actividad biológica de Siax® no se pueden comparar o convertir en unidades de cualesquiera otros productos de toxina botulínica evaluados con algún otro método de ensayo específico.

9. Inyección en o cercanías a estructuras anatómicas vulnerables: Se debe tener mucha precaución en los procedimientos cercanos a estructuras anatómicas vulnerables. Evento adverso serio con resultados fatales han sido reportados en pacientes que le inyectaron directamente en la glándula salival, en la región oro-linguo-faringela, esófago y estomago con otra toxina botulínica. Algunos pacientes tenían compromisos pre-existentes como disfagia o debilidad significativa (la eficacia y seguridad no fueron evaluados para la inyección en estos sitios). Se reportaron casos de neumotórax con la aplicación otra toxina botulínica en sitios cercanos a la cavidad toraxica. Se recomienda precaución al inyectar en sitios cercanos al pulmón, en especial en los ápices.

10. Efectos pulmonares con otras toxinas botulínicas en pacientes con antecedentes de compromiso respiratorio en espasticidad o hiperactividad del destrusor asociada a cuadros neurológicos: En pacientes con compromiso respiratorio tratados con otra toxina botulínica para espasticidad del miembro superior, redujo la

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



funcionalidad pulmonar y se reportaron infecciones en el tracto respiratorio superior, en disminución de la función respiratoria.

11. Bronquitis e infecciones del tracto respiratorios superior en pacientes tratados por espasticidad: Durante el tratamiento de la espasticidad del miembro superior, se observaron con mayor frecuencia de bronquitis en pacientes tratados con toxina botulínica que tratados con placebo. En el grupo de pacientes que fueron tratados por espasticidad del miembro superior, con funcionalidad pulmonar reducida. También se observó que hubo un aumento en la frecuencia de aparición de infecciones del tracto respiratorio superior en el grupo de la toxina botulínica que el de placebo.

Reacciones adversas:

1. Generales: Existen reportes espontáneos raros de muerte, algunas veces asociada con disfagia, neumonía y/u otra debilidad significativa o anafilaxia, después de tratamiento con toxina botulínica. También existen reportes raros de eventos adversos que comprometen el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunas veces con resultados fatales. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no ha sido establecida. Los siguientes eventos se han reportado con otros productos de toxina botulínica y se desconoce una relación causal con la toxina botulínica inyectada: exantema cutáneo (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción parecida a soriasis), prurito y reacción alérgica. En general, los eventos adversos ocurren dentro de la primera semana luego de la inyección del medicamento y aunque en general son transitorios pueden tener una duración de varios meses. El dolor local, sensibilidad y/o magulladura, tracción, inflamación, sensación de calor o hipertonia en el sitio de la inyección o en los músculos adyacentes pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local del músculo o músculos inyectados representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, también puede ocurrir debilidad de los músculos adyacentes debido a la difusión de la toxina. Cuando se inyecta en pacientes con blefaroespasmos o con distonias cervicales, algunos músculos distantes del sitio de la inyección pueden presentar aumento de temblor electrofisiológicos (variación rápida en una forma de onda) que no está asociado con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.
2. Estrabismo: se puede comprometer músculos extraoculares causando ptosis o desviaciones verticales, en especial cuando se administra altas dosis. La incidencia del evento adverso cuando se trató a 2058 pacientes adultos con 3650 inyecciones de otra toxina botulínica fueron:

| | |
|------------------|---------------------------|
| 0,5 Ptosis 15,7% | Desviación vertical 16,9% |
|------------------|---------------------------|

Acta No. 02 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden desarrollar desorientación espacial, diplopía y alteraciones vestibulares al inducir la parálisis en uno más músculos extraoculares. Estos síntomas pueden reducirse al ocluir el ojo afectado. La incidencia de aparición de Ptosis es de 0,9% por la inyección en el recto inferior y 37,7% para recto superior. Cuando 3104 pacientes tratados con 5587 inyecciones en el músculo horizontal, la incidencia de efecto adverso con una duración por 6 meses fueron:

| | |
|------------------------|--|
| Caída del parpado 0,3% | Desviación vertical mayor a 2 dioptrías prismáticas 2,1% |
|------------------------|--|

De estos casos, 9 desarrollaron perforación de la esclerótica por el procedimiento en sí. 1 caso de hemorragia vítrea que luego mejoró. No hubo casos de desprendimiento de la retina o pérdida de la visión. Hubo 16 casos de hemorragia retrobulbar, los cuales luego de 5 minutos, se requirieron procedimientos de descompresión para reestablecer la circulación retiniana. No hubo casos de pérdida de visión. Se reportaron 5 casos de cambios en la pupila por el daño en el ganglio ciliar. Hubo 1 caso de isquemia en el segmento anterior cuando se administró otra toxina botulínica en el músculo recto para tratar endotropía (pupila de Adie).

3. Blefaroespasmos: En un estudio de pacientes con blefaroespasmos que recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U (inyectada en 3 a 5 sitios) de otras inyecciones de toxina botulínica, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y reportadas con más frecuencia fueron ptosis (20,8%), queratitis puntuada superficial (6,3%) y resequecedad de los ojos (6,3%). Todos estos eventos fueron leves a moderados excepto a un caso de ptosis que se clasificó como severo. Otros eventos reportados en estudios clínicos anteriores con otras inyecciones de toxina botulínica en orden decreciente de incidencia incluyen: irritación, lagrimeo, lagofthalmía, fotofobia, ectropión, queratitis, diplopía y entropión, exantema cutáneo difuso e inflamación local de la piel del párpado que duró varios días luego de la inyección en el párpado. En dos casos de alteración del nervio VII (un caso de un ojo afaquico), reducción del parpadeo con otras inyecciones de toxina botulínica del músculo orbicularis condujo a exposición severa de la cornea, defecto epitelial persistente y ulceración de la cornea. La perforación ocurrió en el ojo afaquico y requirió injerto de la cornea.
4. Distonía cervical: Las Reacciones adversas más comunes observadas con otras toxinas botulínicas son las siguientes: disfagia, dolor en el sitio de inyección, debilidad localizada y generalizada y malestar, pero este síntoma también presentaron el grupo de los placebos. La disfagia y debilidad generalizada puede

Acta No. 02 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deberse a la difusión de la toxina desde el sitio de inyección. Estos efectos adversos dosis dependientes se observaron con mayor frecuencia en pacientes femeninos. La dosis debe ajustarse apropiadamente según el tamaño del músculo. Otros efectos adversos reportados son: náuseas, somnolencia, cefaleas, mareos, espasticidad y hematomas.

5. Parálisis cerebral infantil: La seguridad de Siaux® para el tratamiento de la deformidad del pie equino debida a espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral se evaluó en un experimento clínico en Corea. En este experimento clínico, 60 pacientes que recibieron inyección de Siaux® presentaron reacciones adversas comunes (>1%) como nasofarigitis (5%), infección del tracto respiratorio superior (1,67%), pirexia (3,3%), alteración del caminado (1,67%), dolor en la extremidad (1,67%), trastornos del tejido músculo esquelético y del tejido conectivo (1,67%), convulsión febril (1,67%), estreñimiento (1,67%) y fractura del miembro inferior (1,67%). Además las reacciones adversas comunes (>1%) que se reportaron de 59 pacientes que recibieron inyección del medicamento de control en los experimentos clínicos de comparación son como sigue: nasofaringitis (5,08%), infección por haemophilus (1,69%), neumonía (1,69%), pirexia (5,08%), astenia (1,69%), contractura articular (1,69%), debilidad muscular (1,69%), longitud desigual de los miembros (1,69%), conjuntivitis (1,69%), dolor de cabeza (1,69%), y anemia (1,69%). Estas clases de reacciones adversas pudieron ocurrir dependiendo de las características del paciente.
6. En la literatura acerca de otros productos de toxina botulínica, se mencionan reacciones adversas similares que se relacionan con el uso de toxina botulínica, como infección respiratoria, bronquitis, nasofaringitis, asma, debilidad muscular, incontinencia urinaria, caídas, convulsión, pirexia, dolor y otras.

| Reacción Adversas | Total de pacientes = 25 |
|----------------------|-------------------------|
| Recesión | 9,3% |
| Dolor en las piernas | 2,3% |
| Debilidad local | 2,3% |
| Debilidad general | 2,3% |

7. Arrugas glabellares: En un estudio paralelo, clínico multicéntrico, doble ciego, con control activo, para evaluar la seguridad y eficacia de Siaux® vs Botox® en pacientes de 18 a 65 años con arrugas glabellares serias (n=313, grupo Siaux® 156 y grupo control de 157). De todos los eventos adversos, 26,92% fueron del grupo activo y el 22,29% del grupo control. EL evento adverso más frecuente reportado fue la ptosis, 3,21% en el grupo activo (5/156) y 1,91% del grupo control (3/157).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los 8 casos reportados de ptosis, fueron leves y temporarios. La lista de eventos adversos del grupo activo con una frecuencia de aparición mayor al 1%, en orden de frecuencia, fueron los siguientes: nasofaringitis (4,49%), ptosis (3,21%), cefaleas (1,92%), hiperglucemia (1,28%), y esguince de la articulación (1,28%), piuria (1,28%) afecciones en el párpado (1,28%). La mayoría de los eventos adversos fueron y temporarios.

8. Espasticidad muscular: Se evaluó la seguridad y eficacia de Siax® en 196 pacientes (grupo Siax®: 98 pacientes, grupo control: 98 pacientes) con espasticidad en el miembro superior post ACV. La gran mayoría de los eventos adversos reportados fueron leves a moderados. El número total de casos de eventos adversos fueron 174, de los cuales 39 fueron del grupo activo (39,80%, 39/98) y 41 del grupo de control (41,84%, 41/98). Los eventos adversos reportados por más del 2% de incidencia en el grupo activo fueron: nasofaringitis (4,08%), dolor de las extremidades (4,08%), tos (4,08%), diarrea (3,06%), vómitos (3,06%), dolor de espalda (3,06%), edemas periféricos (3,06%), distensión abdominal (2,04%), dispepsia (2,04%), náuseas (2,04%), infección del tracto respiratorio superior (2,04%), dolores musculoesqueléticos (2,04%) hematoma en el sitio de inyección (2,04%), pirexia (2,04%), colecistitis aguda (2,04%). La mayoría de los cuadros fueron leves a moderadas y temporarios. Hubo vigilancia post marketing de 6 años de duración, fase IV con 641 pacientes con blefaroespasma esencial benigna en Corea. Se reportó que hubo 12,5% de incidencia de reportes de eventos adversos, de estos el 7,8% no pudo ser excluido la relación causalidad de la droga y ptosis.

Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento con una incidencia de 1% fueron los siguientes: hinchazón de la cara (6 casos), anormalidad ocular (4 casos), rash (3 casos), urticaria, parestesia, retracción palpebral, anormalidad en la secreción, dolor ocular (2 casos), úlceras corneales, diplopía, arritmias, hinchazón periorbital, parálisis del nervio oculomotor, cefalea, parálisis, mareo y púrpura (1 caso). La incidencia de evento adverso serio fue 5/641 pacientes: estenosis espinal (2 casos), dolor en las extremidades (1 caso), infarto de miocardio (1 caso) y arritmia (1 caso). Evento adverso inesperado fueron rereportados en 11/641 pacientes (1,7%), pero no hubo evento adverso serio inesperado dentro de los reportes. Los reportes fueron: hinchazón de la cara (6 casos), anormalidad ocular (2 casos), cefaleas, parestesia y mareos (1 caso). En un estudio de farmacovigilancia post lanzamiento al mercado realizado en 210 pacientes con deformidad de pie equino en Corea, se observó una incidencia del evento adverso de 21,4%. Dentro de estos, el 1,4% no pudo ser excluido de la causalidad de las mismas y la incidencia de la inflamación en el sitio de

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inyección fue del 1%. Otro evento adverso que se reportó fue la mialgia con una incidencia menor al 1%. El evento adverso serio reportado fue del 1,4% (3 casos), 2 por neumonías y 1 por infección en el tracto urinario. Sin embargo, no hubo reportes de eventos adversos inesperados dentro de este estudio.

Interacciones:

1. El efecto de la toxina botulínica puede ser potencializado por antibióticos aminoglicosídeos u otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular, por ejemplo, los relajantes musculares del tipo tubocurarina. El uso concomitante de Siax® con aminoglicosídeos o espectinomicina está contraindicado. Polimixinas, tetraciclinas y lincomicinas deben ser utilizadas con cuidado en pacientes tratados con Siax®.

2. El efecto de la administración de diferentes suerotipos de neurotoxina botulínica simultáneamente o en el plazo de varios meses cada una, es desconocido. Debilidad neuromuscular excesiva puede ser agravada por la administración de otra toxina botulínica antes de la solución de los efectos de una toxina botulínica previamente administrada.

Vía de administración:

Intramuscular y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

1. Blefaespasmo: para blefaespasmo, Siax® reconstituido (ver tabla de dilución) se inyecta utilizando una aguja esteril calibre 27 – 30 sin guía electromiográfica. La dosis inicial recomendada es 1,25 -2,5 U (0,05 mL a 0,1 mL de volumen en cada sitio) inyectada en el orbicularis oculi pretarsal medio y lateral del párpado superior y en el orbicularis oculi pretarsal lateral del párpado inferior. En general, el efecto inicial de las inyecciones se observa dentro de los tres días y alcanza un máximo en una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente tres meses, luego de dicho periodo se puede repetir el tratamiento. En las sesiones de repetición del tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta el doble si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente – normalmente definida como un efecto que no dura más de dos meses. Sin embargo, parece existir poco beneficio de inyectar más 5,0 U por sitio. Se puede encontrar alguna tolerancia cuando se usa el medicamento en el tratamiento de blefaespasmo si los tratamientos se aplican con más frecuencia

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- que cada tres meses, y es raro hacer que el efecto sea permanente. La dosis acumulada del tratamiento con Siax® en un periodo de 30 días no debe exceder 200 U.
2. Parálisis cerebral infantil: Para la parálisis cerebral infantil, Siax® reconstituido (ver tabla de dilución) se inyecta utilizando una aguja esteril calibre 26 – 30. Se recomienda inyectar a cada una de las cabezas medial y lateral del músculo gastrocnemio. Se recomienda una dosis total de 4 U/kg de peso corporal en el músculo gastrocnemio afectado en pacientes con hemiplejía. Y en pacientes con diplejía, la dosis recomendada es 6 U/kg de peso corporal dividida en ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder 200 U/paciente a la vez. Después de la inyección, el paciente debe monitorearse durante al menos 30 minutos en cuanto a la presencia de algún evento adverso agudo. Se puede esperar mejoría clínica dentro de las 4 semanas después de la inyección. Las inyecciones se pueden repetir cuando el efecto de la inyección anterior haya disminuido pero generalmente no antes de 12 semanas.
 3. Arrugas glabellares: Siax® es reconstituido a una concentración de 50 U/1,25 mL (4 U/0,1 mL) con solución salina al 0,9% sin conservantes. Usando una aguja calibre 30, 20 U de Siax® es administrada en 5 sitios en total, 2 en el músculo corrugador de cada ojo y en el músculo procerus, 0,1 mL por sitio. Para reducir las complicaciones como la caída del párpado (ptosis), se debe evitar la inyección en la vecindad del músculo superior palpebral, especialmente en pacientes con grandes músculos corrugadores. Cuando se administra en el extremo medio del músculo corrugador y en el punto medio entre la ceja, debe dejar al menos 1 cm de distancia desde el borde supra orbital. Siax® debe ser administrado con mucho cuidado en no aplicar en vasos sanguíneos y para prevenir la difusión hacia la zona por debajo de la orbita, es importante colocar el dedo pulgar o índice en la zona del borde orbital y ejercer presión antes de la inyección. Durante la inyección, la aguja debe apuntar hacia arriba y hacia el centro y la dosis inyectada debe ser precisa. Los músculos corrugadores y orbicularis orbi mueven el centro de la frente y genera arrugas faciales glabellares. El músculo procerus y el músculo supercili depressor contrae la frente hacia abajo. El ceño fruncido o las arrugas glabellares son producidas por estos músculos. Debido a la posición, tamaño y uso de estos músculos, existen diferencias individuales y por ende, la dosis efectiva es determinado por la observación de la habilidad de mover estos músculos de cada paciente. El efecto del tratamiento con Siax® para arrugas glabellares dura aproximadamente 3 -4 meses. Las inyecciones frecuentes de Siax® no han sido evaluados clínicamente y por razones de seguridad y eficacia no se recomienda. En general, las primeras inyecciones de Siax® inducen la denervación química en

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los musculos tratados al 1 – 2 días después de la inyección y su intensidad aumenta durante la primera semana.

4. Técnica de dilución: Antes la inyección, reconstituya Siax® liofilizado con solución salina esteril normal sin un preservativo. La inyección de cloruro de sodio al 0,9% es el diluyente recomendado. Extraiga la cantidad adecuada de diluyente en la jeringa de tamaño adecuado. El diluyente se debe inyectar suavemente dentro del vial. Descarte el vial si un vacío no empuja el diluyente dentro del vial. Suavemente mezcle Siax® con la solución salina rotando el vial. Siax® debe administrarse dentro de las 24 horas después de la reconstitución. Durante este periodo de tiempo, Siax® reconstituido se debe conservar en un refrigerador (2-8°C). Siax® reconstituido debe ser claro, incoloro y sin materia particulada y coloración antes de la administración. Como el medicamento y el diluyente no contienen preservativos, un vial de Siax® se debe utilizar para un solo paciente.
5. Tabla de dilución:

| Diluyente agregado (Inyección de cloruro de sodio al 0,9%) | Dosis resultantes (U/0,1 mL) |
|---|------------------------------|
| 0,5 mL | 10,0 U |
| 1,0 mL | 5,0 U |
| 2,0 mL | 2,5 U |
| 4,0 mL | 1,25 U |

Nota: Estas diluciones se calculan para un volumen de inyección de 0,1 mL. Una disminución o un aumento de la dosis también son posibles administrando un volumen más pequeño o más grande de inyección – de 0,05 mL (50% de disminución de la dosis) a 0,15 mL (50% de aumento 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 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. 20181236945

Acta No. 02 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 considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

La Sala considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.6.2 PRIORIX VACUNA INYECTABLE.

Expediente : 227593
Radicado : 20181243209
Fecha : 27/11/2018
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada via contiene 1000CCID50 de virus vivos atenuados antisarampion (cepa schwarz)

Forma farmacéutica:

Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones:

Indicada para la inmunización activa contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola

Contraindicaciones:

Contraindicada en personas con hipersensibilidad sistémica conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna (para alergia al huevo, ver “Advertencias y precauciones”). Un historial de dermatitis por contacto con la neomicina no constituye una contraindicación.

Contraindicada en personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis o la rubéola.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa, p. ej., infección por VIH sintomático.

Contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación

Precauciones y advertencias:

Al igual que sucede con otras vacunas, se debe posponer la administración de Priorix en personas que presentan una enfermedad febril severa aguda. No obstante, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para 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, habrá que esperar a que se evapore el alcohol u otros agentes utilizados para desinfectar la piel, ya que estas sustancias pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición al sarampión natural.

Los niños menores de 12 meses de edad pudieran no desarrollar una respuesta suficiente contra el componente del sarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de anticuerpos maternos contra el virus del sarampión. Esto no debe impedir el uso de la vacuna en lactantes (< 12 meses), ya que la vacunación puede estar indicada en ciertas situaciones como las que se presentan en las zonas de alto riesgo. En estas circunstancias se debe considerar la revacunación a los 12 meses de edad o posteriormente.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de que se presente una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Los componentes de sarampión y parotiditis de la vacuna se producen en cultivos de células embrionarias de pollo y por lo tanto pueden contener trazas de proteína de huevo. Es posible que las personas con una historia de reacciones anafilácticas,

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (p.ej. urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad al respirar, hipotensión, o shock) subsecuentes a la ingestión de huevo presenten un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha mostrado que estos tipos de reacciones son muy raros. Los individuos que han experimentado anafilaxia después de la ingestión de huevo deberían ser vacunados con suma cautela, teniendo disponible tratamiento adecuado para anafilaxia en caso de ocurrir tal reacción.

Priorix se debe administrar con precaución a personas con antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas o de convulsiones.

No se ha documentado la transmisión de los virus del sarampión y la parotiditis de sujetos vacunados a contactos sensibles. Se sabe que la excreción faríngea del virus de la rubéola ocurre aproximadamente entre 7 y 28 días tras la vacunación, con una excreción máxima hacia el día 11. Aun así, no existe evidencia de transmisión de este virus excretado a contactos sensibles.

En un número limitado de sujetos se administró Priorix por vía intramuscular. Se obtuvo una respuesta inmune adecuada para los tres componentes de la vacuna.

Priorix no debe administrarse por via intravascular.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los 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, antiparotidea y antirrubéolica. En tales casos, el riesgo/beneficio de la inmunización con Priorix deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de Priorix en sujetos inmunodeprimidas; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos (p. ej., sujetos con VIH asintomático).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicación para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis o rubéola a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis o rubéola

Reacciones adversas:

En estudios clínicos controlados, fueron monitoreados activamente los signos y síntomas durante un período de seguimiento de 42 días. También se pidió a los vacunados que informaran cualquier evento clínico durante el período de estudio.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un total de aproximadamente 12000 sujetos que recibieron Priorix[®] en ensayos clínicos.

Las frecuencias se informan como:

Muy común ($\geq 1/10$)/ Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)/ Poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)/ Ocasional ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)/ Muy ocasional ($< 1/10,000$)

| Clase de sistema de órganos | Frecuencia | Eventos adversos |
|--|------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Común | Infección del tracto respiratorio superior |
| | Poco común | Otitis media |
| Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático | Poco común | Linfadenopatía |
| Alteraciones en el sistema inmune | Ocasional | Reacciones alérgicas |
| Alteraciones en el metabolismo y la nutrición | Poco común | Anorexia |
| Alteraciones psiquiátricas | Poco común | Nerviosismo, llanto anormal, insomnio |
| Alteraciones en el sistema nervioso | Ocasional | Convulsiones febriles |
| Alteraciones oculares | Poco común | Conjuntivitis |
| Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico | Poco común | Bronquitis, tos |
| Alteraciones en el sistema gastrointestinal | Poco común | Hipertrofia de la glándula parótida, diarrea, vómito |
| Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo | Común | Exantema |
| Alteraciones generales y en el | Muy común | Enrojecimiento en el sitio de la inyección, fiebre |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|-------------------------|-------|--|
| sitio de administración | | ≥38°C (rectal) o ≥37.5°C (axilar/oral) |
| | Común | Dolor e inflamación en el sitio de la inyección, fiebre >39.5°C (rectal) o >39°C (axilar/oral) |

En general, fue similar la categoría de frecuencia de las reacciones adversas para la primera y la segunda dosis de la vacuna. La excepción a esto fue el dolor en el sitio de la inyección que fue “Común” después de la primera dosis de la vacuna y “Muy común” después de la segunda dosis de la vacuna.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han informado las siguientes reacciones adicionales asociadas temporalmente con la vacunación con Priorix.

| Clase de sistema de órganos | Frecuencia | Eventos adversos |
|---|------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Ocasional | Meningitis, síndrome similar al sarampión, síndrome similar a la parotiditis (incluidas orquitis, epididimitis y parotitis) |
| Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático | Ocasional | Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica |
| Alteraciones en el sistema inmune | Ocasional | Reacciones anafilácticas |
| Alteraciones en el sistema nervioso | Ocasional | Encefalitis, cerebelitis, síntomas similares a la cerebelitis (incluidas alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), síndrome de Guillain Barré, mielitis transversa, neuritis periférica |
| Alteraciones vasculares | Ocasional | Vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y síndrome de Kawasaki) |
| Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo | Ocasional | Eritema multiforme |
| Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo | Ocasional | Artralgia, artritis |

La administración intravascular accidental puede dar origen a reacciones graves e incluso a un shock. Las medidas inmediatas dependen de la gravedad de la reacción.

En los estudios comparativos, se reportó una incidencia menor, de significancia estadística, de dolor local, enrojecimiento e inflamación con Priorix en comparación con el comparador. La incidencia de las demás reacciones adversas antes enumeradas fue similar en ambas vacunas.

Interacciones:



Si se tiene que hacer la prueba de tuberculina, ésta debe realizarse antes o simultáneamente con la vacunación, ya que se ha comunicado que la vacuna de virus vivos de sarampión (y, posiblemente, de parotiditis) puede causar una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Esta anergia puede durar entre 4 y 6 semanas, por lo que la prueba de la tuberculina no deberá realizarse durante ese período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

Se ha demostrado mediante estudios clínicos que Priorix puede administrarse simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o una combinación de ellas: vacuna hexavalente (DTPa-HBV-IPV/Hib), vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina acelular (DTPa), vacuna con contenido reducido de antígeno de difteria, tétanos y tosferina (dTpa), vacuna contra Haemophilus influenza tipo b (Hib), vacuna inactivada contra la poliomiелitis (IPV), vacuna contra la hepatitis B (HBV), vacuna contra la hepatitis A (HAV), vacuna antimeningocócica del serogrupo B (MenB), vacuna conjugada antimeningocócica del serogrupo C (MenC), vacuna conjugada antimeningocócica de los serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY), vacuna contra la varicela y vacuna conjugada antineumocócica (PCV).

Además, por lo general, se acepta que la vacuna combinada de sarampión, parotiditis y rubéola puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna oral contra la poliomiелitis (OPV) o las vacunas de difteria, tétanos y tosferina de célula completa (DTPw).

Si Priorix se administra al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Si no se puede administrar Priorix al mismo tiempo que otras vacunas de virus vivos atenuados, se debe dejar un intervalo de por lo menos un mes entre ambas vacunaciones.

En personas que hayan recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión sanguínea, se retrasará la vacunación por lo menos tres meses, puesto que existe la posibilidad de que la vacuna fracase Priorix debido a la adquisición pasiva de anticuerpos contra la parotiditis, el sarampión y la rubéola.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede administrarse como una dosis de refuerzo en sujetos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubéola.

Vía de administración:
Subcutánea, intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Posología
Se recomienda una dosis única de 0,5 ml de la vacuna reconstituida.

En vista de que los planes de vacunación varían en los diferentes países, el esquema recomendado para cada país deberá estar de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Método de administración

Priorix debe administrarse mediante inyección subcutánea, aunque también puede administrarse por inyección intramuscular en la región deltoidea o en la parte anterolateral del muslo. La vacuna debe administrarse mediante inyección subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (p. ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación). Para obtener las instrucciones acerca de la reconstitución del medicamento antes de su administración, consulte “Instrucciones para el empleo/manejo

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión GDS 014 &GDS015/IPI 10 (09/02/2017)
- Información para prescribir versión GDS 014 &GDS015/IPI 10 (09/02/2017)

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

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

La Sala considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.6.3 HEPARINA SÓDICA

Expediente : 20155006
Radicado : 20181246240
Fecha : 30/11/2018
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S. A. S

Composición:

Cada 100 mL de solución inyectable contiene:

Heparina Sódica** 2605,5 mg* (Equivalente a 500.000 UI de Heparina)

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Anticoagulante

Contraindicaciones:

Excepto en circunstancias especiales, este medicamento no debe usarse cuando existan los siguientes problemas médicos: amenaza de aborto, aneurisma cerebral o disecante de aorta excepto en asociación con la cirugía correctiva i hemorragia cerebrovascular confirmada o sospechada (aumenta el riesgo de hemorragia incontrolable). Hemorragia activa incontrolable, excepto en la coagulación intravascular diseminada, hipertensión grave no controlada (aumenta el riesgo de hemorragia cerebral), trombocitopenia grave inducida por heparina en los últimos

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



meses (riesgo de recurrencia, que puede producir resistencia a la heparina y nuevas complicaciones tromboembólicas).

Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en las siguientes situaciones clínicas: Reacción alérgica a la heparina, antecedentes de Alergia o asma; Cualquier proceso médico u odontológico o estado en el que el riesgo de sangrado o hemorragia esté presente, tales como: Anestesia regional o por bloqueo lumbar; Discrasias sanguíneas hemorrágicas, especialmente trombocitopenia o hemofilia; u otras tendencias hemorrágicas; Parto reciente; Diabetes grave; Endocarditis bacteriana subaguda; Antecedentes de úlcera gastrointestinal; Dispositivo intrauterino anticonceptivo; Neurocirugía reciente o prevista; Cirugía oftálmica reciente o prevista; Pericarditis o derrame pericárdico; Radioterapia reciente; Disfunción renal de leve a moderada; Disfunción renal grave; Punción lumbar reciente; Cirugía mayor o heridas que originen grandes superficies abiertas; Trauma grave, especialmente en el sistema nervioso central (SNC); Tuberculosis activa; Ulceración u otras lesiones activas del tracto gastrointestinal, respiratorio o urinario; Vasculitis grave; Disfunción hepática de leve a moderada; Disfunción hepática grave; Hipertensión de leve a moderada.

Precauciones y advertencias:

La menstruación normal no constituye una contraindicación. Ha sido relatado que pacientes.

sub heparinizados, pueden desarrollar trombocitopenia inducida por la heparina, resultando de la activación de las plaquetas y de la coagulación sanguínea. Este proceso puede llevar a complicaciones tromboembólicas venosas o arterias grave, o coagulación intravascular diseminada. De esta forma, la administración de heparina deberá ser inmediatamente discontinuada si el paciente. Desarrolla una trombocitopenia debajo del 50% del conteo inicial de plaquetas. Si la continuación de la anticoagulación fuera esencial, la administración de otro anticoagulante deberá ser indicada, como los

Heparinoides. Contiene alcohol bencílico, por lo que No debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Se deben realizar pruebas de coagulación sanguínea para comprobar el progreso del tratamiento. En el uso de la heparina profiláctica vía subcutánea se debe rotar el sitio de la inyección para evitar la presencia de hematomas. Frente a sospechas de

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipersensibilidad, se recomienda el uso de una dosis de 1000 UI antes de usar la dosis habitual. Controlar el uso de Heparina durante la diálisis.

Administrar con mucha precaución a pacientes embarazadas.

Reacciones adversas:

Requieren atención médica: Incidencia menos frecuente o rara: Reacción alérgica (fiebre con o sin escalofríos; rinorrea; dolor de cabeza; náuseas con o sin vómitos; sensación de falta de aire, dificultad para respirar, sibilancias u opresión en el pecho; rash cutáneo, prurito o urticaria; ojos llorosos); posiblemente incluyendo shock anafilácticos; dolor en el pecho; erección frecuente o persistente; prurito y sensación de ardor, especialmente en las plantas de los pies; dolor, frío y color azul en la piel de brazos o piernas; neuropatía periférica (entumecimiento u hormigueo en manos o pies).

Nota: Los signos y síntomas que sugieren isquemia pueden producirse en una o más extremidades aproximadamente de 6 a 10 días después del comienzo del tratamiento. Si se continúa el tratamiento con heparina, la progresión de la reacción puede dar lugar a cianosis, taquiapnea y cefalea.

Signos y síntomas de anticoagulación excesiva que necesitan atención médica: Signos tempranos de anticoagulación excesiva: Encías que sangran al cepillarse los dientes; fuerte hemorragia o supuración de cortes o heridas; hematomas o zonas purpúreas inexplicables en la piel; hemorragias nasales inexplicables; hemorragia menstrual inusualmente fuerte o inesperada. La hemorragia o los hematomas inexplicables también pueden indicar trombocitopenia.

Signos y síntomas de hemorragia interna: Incidencia del 5% al 15%: Dolor o hinchazón en el abdomen; dolor o molestias de espalda; sangre en la orina; heces alquitranadas, negras o sanguinolentas; estreñimiento provocado por íleo paralítico inducido por hemorragia u obstrucción intestinal; hemoptisis; mareos; dolores de cabeza intensos o continuos; dolor, rigidez o hinchazón de las articulaciones; vómitos de sangre o de material semejante a los posos del café.

Se producen durante el tratamiento a largo plazo (6 meses o más) y requieren atención médica: Osteoporosis (dolor de espalda o costillas, disminución de la altura); pérdida de pelo no habitual.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se producen en el lugar de la administración y requieren atención médica: Incidencia menos frecuente o rara con las inyecciones subcutáneas profundas: Hematoma (acumulación de sangre bajo la piel [ampolla sanguínea]); reacción semejante a la producida por histamina; urticaria localizada; irritación, dolor, enrojecimiento o ulceración; necrosis cutánea (exfoliación o escamas de la piel); también se han descrito varios casos de necrosis en tejidos, asociados probablemente con hemorragias cutáneas, tras la administración intravenosa de heparina.

Interacciones:

Puede interactuar con: Sangre con glucosa y citrato (ACD); Corticosteroides glucocorticoides o Corticotropina, especialmente en uso terapéutico crónico o Acido etacrínico o Salicilatos no acetilados; Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona; Antihistamínicos o Glucósidos digitálicos o Nicotina o Tetraciclinas; Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la agregación plaquetaria, especialmente Ácido acetilsalicílico, Sulfinpirazona; Cefamandol o Cefoperazona o Cefotetan o Latamoxef o Plicamicina o Acido valproico; Cloroquina o Hidroxicloroquina; Tiamazol o Propiltiouracilo; Nitroglicerina intravenosa; Probenecid; Trombolíticos, como: Alteplasa, Anistreplasa, Estreptoquinasa o Uroquinasa.

Vía de administración:

Intravenosa, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Todos los medicamentos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente, previo a su administración, en relación a la presencia de material extraño y descoloración. Una leve descoloración no altera su potencia.

Cuando al Heparina es adicionada a una solución de infusión para su administración intravenosa continua, el matraz debe ser invertido a lo menos seis veces para asegurar una adecuada mezcla y prevenir la acumulación puntual de Heparina en la solución.

La Heparina sódica no es efectiva por una administración oral y debe ser dada por inyección intravenosa intermitente, infusión intravenosa, inyección subcutánea profunda (intraadiposa, por ejemplo, sobre la cresta ilíaca o la capa grasa abdominal). La ruta de administración abdominal debe ser evitada debido a frecuente ocurrencia de hematoma en el sitio de inyección.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosificación de Heparina sódica debe ser ajustada de acuerdo a los resultados de las pruebas de coagulación del paciente. Cuando al Heparina es dada por infusión intravenosa continua, el tiempo de coagulación debe ser determinado aproximadamente cada 4 horas en los estados tempranos de tratamientos.

Cuando la droga es administrada intermitentemente por inyección intravenosa, las pruebas de coagulación deben ser realizadas antes de cada inyección durante los primeros estados de tratamiento y a intervalos apropiados después. La dosificación Se considera adecuada cuando el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (T.P.T.A) es de 1,5 a 2 veces normal o cuando el tiempo de coagulación de sangre completa está elevado aproximadamente 2,5 a 3 veces por sobre el valor de control. Después de inyecciones subcutáneas profundas (intraadiposas), las pruebas para la adecuación de la dosificación son mejor realizadas en muestras extraídas a 6 horas después de las inyecciones.

Están recomendados frecuentes conteos plaquetarios, hematocritos y pruebas para detectar sangre oculta en las heces durante el curso completo de la terapia con Heparina, independiente de la ruta de administración.

Conversión a un anticoagulante oral: Cuando debe ser comenzado el tratamiento con un anticoagulante oral del tipo de las cumarinas o similar en los pacientes ya recibiendo Heparina sódica, deben ser determinadas pruebas basales y posteriores de la actividad de protombina a un tiempo cuando la protombina a un tiempo cuando la actividad de la Heparina está también baja para efectuar el tiempo de protombina. Este es cerca de 5 horas, después del último bolo I.V. y 24 horas después de la última dosis subcutánea. Si es usada una infusión I.V. continua de Heparina, el tiempo de protombina puede ser generalmente medido a cualquier tiempo.

En la conversión desde la Heparina a un anticoagulante oral, la dosis del anticoagulante oral debe ser la cantidad usual y entonces debe ser determinado el tiempo de protrombina a los niveles usuales.

Para asegurar una anticoagulación continua, es conveniente continuar la terapia completa con Heparina por varios días después de que el tiempo de protombina ha alcanzado el rango terapéutico. La terapia con Heparina puede entonces ser descontinuada sin problemas.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto anticoagulante terapéutico con dosis completa de Heparina: A pesar de que la dosificación debe ser ajustada para los pacientes en forma individual de acuerdo a los resultados de las pruebas de Laboratorio adecuadas, los siguientes esquemas de dosificación pueden ser usados como una guía.

Uso pediátrico: Seguir las recomendaciones de los textos pediátricos de referencia adecuados. En general, el siguiente esquema de dosificación puede ser usado como una guía:

Dosis inicial: 50 Unidades/kg (goteo I.V.)

Dosis de mantención: 100 Unidades/kg (goteo I.V.) cada 4 horas, o 20.000 unidades/m² /24 horas en forma continua.

Cirugía cardiaca y de vasos sanguíneos: Los pacientes bajo una perfusión corporal total para una cirugía de corazón abierto deben recibir una dosis inicial de no menos de 150 unidades de Heparina sódica por kilogramo de peso corporal. Frecuentemente, una dosis de 300 unidades de Heparina sódica por kilogramo de peso corporal es usada para procedimientos estimados de menos de 60 minutos. 6.400 Unidades por kilogramo para aquellos estimados de más de 60 minutos.

Profilaxis de tromboembolismo post-operatorio con bajas dosis: Un número de ensayos bien controlados han demostrado que una profilaxis de Heparina en bajas dosis, dadas inmediatamente antes y después de la cirugía, reducirá la incidencia de una trombosis post-operatoria de venas profundas de las piernas y de un embolismo pulmonar clínico.

La dosificación más ampliamente usada ha sido 5.000 Unidades cada 8 a 12 horas por 7 días o hasta que el paciente este totalmente ambulatorio, cualquiera sea la duración. La heparina dada por una inyección subcutánea profunda en el brazo o abdomen con una aguja delgada (25 a 26 G) minimiza el trauma tisular. Está recomendada una solución concentrada de Heparina sódica. Esta profilaxis debe ser reservada para pacientes con más de 40 años sometidos a cirugía mayor. Deben ser incluidos los pacientes con desórdenes de sangramiento, sufriendo neurocirugía, Anestesia espinal, Cirugía ocular u operaciones potencialmente sanguíneas, tanto como los pacientes recibiendo anticoagulantes orales o drogas activas a las plaquetas. El valor de esta profilaxis en cirugía de cadera no se ha establecido.

Debe tenerse en mente la posibilidad de un incremento del sangramiento durante la cirugía o el postoperatorio. Si ocurre este sangramiento durante la cirugía o el

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



postoperatorio. Si ocurre este sangramiento es conveniente la discontinuación de la Heparina y la neutralización con Protamina sulfato. Si se desarrolla una evidencia clínica de tromboembolismo, a pesar de la profilaxia con dosis bajas, deben ser dadas dosis terapéuticas completas de anticoagulantes a menos que estén contraindicados. Todos los pacientes deben ser monitorizados previo a la heparinización para descartar los desórdenes del sangramiento y este monitoreo debe ser realizado con pruebas de coagulación adecuadas inmediatamente antes de la cirugía. Los valores de las pruebas de coagulación deben estar normales o levemente elevados. No es usualmente necesario el monitoreo diario de los efectos de la dosis bajas de Heparina en los pacientes con parámetros de coagulación normales.

Uso de diálisis extracorpórea: Seguir indicaciones operativas del equipo.

Transfusión sanguínea: Adicionar de 400 a 600 unidades por 100 mL de sangre completa. Usualmente 7.500 unidades de Heparina sódica son agregadas a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio (ó 75.000 unidades por 1.000 mL de la misma solución) y mezcladas, y desde esa misma solución, 6 a 8 mL son adicionados por 100 mL sangre completa. El conteo leucocitario debe ser realizado sobre sangre heparinizada dentro de dos horas después de la adición de Heparina. La sangre heparinizada no debe ser usada para el conteo de isoaglutinina, complemento, prueba de fragilidad eritrocitaria o plaquetaria.

Muestras de laboratorio: Una adición de 70 a 150 unidades de Heparina sódica por 10 a 20 mL de muestras de sangre completa es generalmente empleada para prevenir su coagulación.

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181246240

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

La Sala considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo. Así mismo, allegar análisis del PSUR.

3.6.4 SYNVISC

Expediente : 20003482
Radicado : 20181247820
Fecha : 03/12/2018
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 8mg de HILANO G-F 20

Forma farmacéutica:

Suspensión inyectable

Indicaciones:

Sustituye temporalmente y suplementa el líquido sinovial. Es eficaz en cualquier estadio de la patología articular. Es particularmente eficaz en pacientes que utilizan activa y regularmente la articulación afectada. Ha sido concebido exclusivamente para la aplicación intra-articular para el tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis de rodilla, cadera, tobillo y hombro.

Contraindicaciones:

No deberá inyectarse Hilano G-F 20 en la articulación en la rodilla cuando exista estasis venosa o linfática en el miembro respectivo. Hilano G-F 20 no deberá utilizarse en articulaciones infectadas o severamente inflamadas ni en pacientes que sufran enfermedades o infecciones de la piel en el área de aplicación de la inyección

Precauciones y advertencias:

Advertencias: no inyectar intra-vascularmente. No inyectar en forma extra articular o dentro del tejido de la cápsula sinovial. Efectos adversos, generalmente en el área de

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la inyección han ocurrido después de la inyección extra articular de Synvisc. No debe utilizarse junto a desinfectantes que contengan sales amónicas cuaternarias para la preparación de la piel ya que el hialuronato puede precipitarse en presencia. Precauciones: el Hilano G-F 20 no debe utilizarse si se produce un gran exudado intra-articular antes de la inyección. Como todo proceso de invasión de la articulación, se recomienda al paciente evitar toda actividad física intensa después de la inyección intra-articular y continuar con las actividades habituales pasados algunos días. El Hilano G-F 20 no ha sido probado en mujeres embarazadas ni en menores de 18 años. El Hilano G-F 20 contiene pequeñas cantidades de proteína aviar, por lo que no se debe utilizar en pacientes con hipersensibilidad a dicha proteína.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos que pueden afectar al miembro inyectado luego de la administración intra articular de Synvisc son: dolor transitorio, hinchazón transitoria y/o exudación en la articulación.

En la experiencia post-comercialización se han reportado reacciones en el sitio de inyección luego de una inyección intra-articular de Synvisc. Las reacciones en el sitio de inyección incluyen: dolor/ sensibilidad, hematomas, hinchazón, hemorragia, prurito, enrojecimiento, rash, calor en el sitio de la inyección.

Reacciones adversas tras la comercialización

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, shock anafiláctico y angioedema.

Se han reportado casos de inflamación aguda después de una inyección intra articular de SYNVISC; la cual se caracteriza por dolor en las articulaciones, hinchazón, derrame y a veces calor y/ o rigidez de las articulaciones. El análisis del líquido sinovial revela fluido aséptico sin cristales. Esta reacción responde a menudo a los pocos días de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), esteroides intraarticulares y/ o artrocentesis.

El beneficio clínico del tratamiento puede ser visible aún después de tales reacciones.

Interacciones:

N/A

Vía de administración:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inyección intra-articular

Dosificación y Grupo etario:

El régimen de dosis de SYNVISC depende de la articulación que se esté tratando.

Osteoartrosis de rodilla:

El régimen de tratamiento recomendado consiste en una serie de tres inyecciones de 2 ml en la rodilla, con una semana de separación entre ellas. Para obtener el máximo efecto, es esencial la administración de la serie completa, es decir, las tres inyecciones. La dosis máxima recomendada es de dos series de tres inyecciones cada una administrada en 6 meses y con un mínimo de 4 semanas entre regímenes de tratamiento.

Osteoartritis de cadera / tobillo / hombro:

El régimen de tratamiento inicial recomendado es una sola inyección de 2 ml. Sin embargo, si tras esa inyección no se logra el alivio sintomático adecuado, se recomienda aplicar una segunda inyección de 2 ml. Los datos clínicos han demostrado que los pacientes se benefician de esta segunda inyección si se administra entre uno y tres meses después de la primera.

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. 20181247820
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181247820

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia es un dispositivo médico de riesgo III, teniendo en cuenta que la acción principal es mecánica y su indicación de uso es el reemplazo de líquido sinovial, lo anterior acorde al concepto del Acta No. 01 de 2018 Conjunta SEMNNIMB- SEDMRDI.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.5 CUROSURF

Expediente : 228028
Radicado : 20181252727
Fecha : 10/12/2018
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición:
Cada vial de 1,5ml contiene fracción fosfolipida de pulmon porcino 120mg

Forma farmacéutica:
Suspensión Inyectable

Indicaciones:
Tratamiento de niños recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR). Profilaxis de niños recién nacidos prematuros con riesgo de SDR.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. No se conocen hasta la fecha contraindicaciones específicas al uso de Curosurf.

Precauciones y advertencias:
Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Antes de iniciarse el tratamiento, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido. También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.

En el caso de reflujo, se debe interrumpir la administración de Curosurf, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que se elimine la obstrucción del tubo endotraqueal.

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción mucosa en el

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno debe interrumpirse la administración de Curosurf así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardíaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.

La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del PaO₂ o de la saturación de oxígeno.

La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.

Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con Curosurf o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del ducto de Botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de Curosurf se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

- a) En casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;
- b) En los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de SDR;
- c) En base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones: asfisia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de SDR y parto cesáreo.

En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de SDR.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de Curosurf iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de SDR.

No ha sido estudiada la administración de Curosurf en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla según la Clasificación por órganos y Sistemas (con la terminología MedDRA) y según los siguientes intervalos de frecuencia: muy frecuentes (:~1/10); frecuentes (~1/100 a <1/10); poco frecuentes (::::1/1.000 a <1/100); raras (:::::1/10.000 a <111.000); muy raras (<1110.000); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA | Reacciones adversas | Frecuencia |
|--|---|----------------|
| Infecciones e infestaciones | Sepsis | Poco frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | Hemorragia intracraneal | Poco frecuente |
| Trastornos cardíacos | Bradicardia | Rara |
| Trastornos vasculares | Hipotensión | Rara |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Displasia broncopulmonar | Rara |
| | Pneumotórax | Poco frecuente |
| | Hemorragia pulmonar | Rara |
| | Hiperoxia | No conocida |
| | Cianosis neonatal | No conocida |
| Exploraciones complementarias | Apnea | No conocida |
| | Reducción de la saturación de oxígeno | Rara |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Electroencefalograma anormal | No conocida |
| | Complicación de intubación endotraqueal | No conocida |

La apnea y la sepsis pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los recién nacidos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de CUROSURF está asociada con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO2).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO₂.

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en recién nacidos tratados con CUROSURF (al igual que con otros surfactantes) se ha registrado una mayor incidencia en la persistencia del dueto de Botallo abierto.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra los componentes proteicos de CUROSURF, pero sin evidencia de relevancia clínica hasta la fecha.

Los recién nacidos prematuros tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas, así como persistencia del dueto de Botallo abierto y de circulación fetal no obstante los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteriemia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden manifestarse convulsiones. Los recién nacidos prematuros comúnmente desarrollan también trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedades graves y la ventilación mecánica. Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con la gravedad de la enfermedad y el uso de ventilación mecánica necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en los prematuros son: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.

La observancia de las instrucciones incluidas en el prospecto reduce el riesgo de reacciones adversas. Si alguna de estas reacciones adversas se agrava o se notan efectos adversos no mencionados en este prospecto, consulte al médico o al farmacéutico.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

No se cuenta con interacciones conocidas.

Vía de administración:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Intratraqueal

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Curosurf debe ser administrado sólo en ámbito hospitalario, por personales médicos capacitados y con experiencia en terapia intensiva de recién nacidos prematuros, teniendo a disposición instrumentos adecuados para la ventilación y monitorización de recién nacidos con SOR.

Tratamiento: Como dosis de carga se recomienda una administración en bolo de 100-200 mg/Kg (1,25 -2,5 ml/kg) de peso corpóreo. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a intervalos mínimos de 12 horas en los recién nacidos que sigan requiriendo ventilación asistida y oxígeno suplementario (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Una vez realizado el diagnóstico de SOR, es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible.

Profilaxis: Administrar 100-200 mg/Kg (1,25-2,5 ml/kg) de peso corpóreo dentro de los primeros 15 minutos de vida. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a las 6-12 horas después de la primera dosis y luego a intervalos de 12 horas en caso de SOR que requiera ventilación asistida (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado No. 20181252727
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181252727

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

La Sala considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.6.6 IMMUNATE®

Expediente : 226750
Radicado : 20181106800 / 20181230116 / 20181240332
Fecha : 22/11/2018
Interesado : Baxalta Colombia SAS

Composición: Cada vial contiene 250UI de Factor VIII (Potencia), Proteína factor AG van willebrand (promedio 190 UI/ 5 ML) contenido de factor VIII de coagulación 250 UI / VIAL y factor de von willebrand como contenido promedio 190 UI / vial

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), deficiencia adquirida del factor VIII, profilaxis y tratamiento de sangrado en enfermedad de Von Willebrand. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto

Precauciones y advertencias:

Úsese bajo estricta vigilancia médica. Si se producen reacciones alérgicas debe ser suspendido el producto y seguir los procedimientos específicos para la terapia de shock, en caso de que el paciente conozca su tendencia hacia las alergias debe administrarse profilácticamente antihistamínicos y corticosteroides. En los pacientes hemofílicos después de la administración inicial de productos concentrados de factor VIII se debe efectuar la prueba de antígenos contra el factor VIII. En embarazo y lactancia se debe evaluar el balance riesgo / beneficio para su empleo.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Como cualquier medicamento, este producto puede causar efectos adversos, aunque no necesariamente se presentan en todas las personas.

Posibles efectos adversos con el factor VIII derivado del plasma humano:

Reacciones alérgicas, que pueden en algunos casos progresar a severas y potenciales reacciones que amenazan la vida (anafilácticas), han sido raramente observadas. Por lo tanto, usted debe estar consciente de los signos iniciales de las reacciones alérgicas, tales como rubor, sarpullido, urticaria, ronchas, picor generalizado, hinchazón de los labios y la lengua, disnea, sibilancias, opresión en el pecho, presión arterial baja, disminución de la presión arterial, sensación de malestar general y mareo.

Estos pueden ser signos tempranos de un choque anafiláctico. Si se producen reacciones alérgicas o anafilácticas, detenga la inyección / infusión de inmediato e informe a su médico. Los síntomas graves requieren de tratamientos de emergencia inmediatos.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII o al factor de von Willebrand es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A o con la enfermedad de von Willebrand. Si usted desarrolla anticuerpos neutralizantes (inhibidores), esto puede manifestarse como una respuesta clínica insuficiente (el sangrado no se controla con la dosis adecuada) o como una reacción alérgica. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Si su sangre es de tipo A, B o AB, puede ocurrir hemolisis con la administración de grandes dosis.

Efectos adversos reportados con el uso de IMMUNATE:

La siguiente frecuencia es usada para evaluar los eventos adversos:

| |
|--|
| Muy Común: puede afectar a más de 1 entre 10 |
| Común: puede afectar hasta 1 entre 10 |
| Muy Común: puede afectar a más de 1 entre 10 |
| Poco común: puede afectar hasta 1 entre 100 |
| Raro: puede afectar hasta 1 entre 1000 |
| Muy raro: puede afectar hasta 1 entre 10000 |
| desconocidos: la frecuencia no puede ser estimada de |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los datos disponibles

De los eventos adversos listados en la tabla a continuación, la hipersensibilidad se reportó en un estudio clínico, los demás efectos adversos fueron reportados como experiencias post-mercadeo.

| Clase de sistema orgánico estándar del MedDRA | Reacción adversa. | Frecuencia |
|--|--|-------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | Rara* |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | Inhibición del Factor VIII | Desconocida |
| | Coagulopatía | Desconocida |
| Trastornos psiquiátricos | Agitación | Desconocida |
| Trastornos del sistema nervioso | Parestesia | Desconocida |
| | Mareos | Desconocida |
| | Dolor de cabeza | Desconocida |
| Trastornos oculares | Conjuntivitis | Desconocida |
| Trastornos cardiacos | Taquicardia | Desconocida |
| | Palpitaciones | Desconocida |
| Trastornos vasculares | Hipotensión | Desconocida |
| | Ruborización | Desconocida |
| | Palidez | Desconocida |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | Disnea | Desconocida |
| | Tos | Desconocida |
| Trastornos gastrointestinales | Vómitos | Desconocida |
| | Náuseas | Desconocida |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Urticaria | Desconocida |
| | Erupción cutánea (incluida erupción papular eritematosa) | Desconocida |
| | Prurito | Desconocida |
| | Eritema | Desconocida |
| | Hiperhidrosis | Desconocida |
| | Neurodermatitis | Desconocida |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia | Desconocida |
| Trastornos generales y problemas del sitio de administración | Dolor en el pecho | Desconocida |
| | Molestia en el pecho | Desconocida |
| | Edema (incluidos periférico, palpebral y facial) | Desconocida |
| | Pirexia | Desconocida |
| | Escalofríos | Desconocida |
| | Reacciones en el sitio de la inyección (incluida sensación | Desconocida |

Acta No. 02 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

| | | |
|--|---------------|-------------|
| | de quemadura) | |
| | Dolor | Desconocida |

*Una reacción de hipersensibilidad en 329 infusiones en un ensayo clínico en 5 pacientes

Interacciones:

No se han reportado interacciones de Immunate con algún otro medicamento.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Su terapia debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de desórdenes hemostáticos.

Siempre use este medicamento tal y como su médico se lo indique. Verifique con su médico en caso de no estar seguro.

Dosis para profilaxis del sangrado

Si usted usa IMMUNATE para prevenir el sangrado (profilaxis), su médico debe calcular la dosis que usted requiere; este procedimiento se realizará de acuerdo a sus necesidades particulares. La dosis usual será entre 20 – 40 UI de factor VIII por Kg de peso corporal, administrado en intervalos de 2 o 3 días. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, intervalos más cortos o dosis mayores pueden ser necesarios.

Si usted considera que el efecto de Immunate es insuficiente, comuníquese con su médico Dosis para el tratamiento del sangrado.

Si usted está recibiendo Immunate para el tratamiento del sangrado, su médico calculará la dosis requerida por usted. Este procedimiento se realizará de acuerdo a las necesidades particulares, usando la fórmula:

$$\text{UI requeridas} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \times 0.5$$

La siguiente tabla está dirigida a su médico únicamente y provee una guía para la dosis en episodios de sangrado y cirugía. En el caso de eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no puede caer por debajo del nivel dado (en % normal)

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante el periodo correspondiente. Bajo ciertas circunstancias, pueden requerirse mayores cantidades de las calculadas, especialmente en caso de títulos bajos de inhibidores.

| Grado de hemorragia /Tipo de procedimiento quirúrgico | Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal) (UI/dL) | Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días) |
|---|---|--|
| Hemorragia | | |
| Hemartrosis incipiente, hemorragia muscular o hemorragia oral | 20 - 40 | Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta cuando el episodio hemorrágico, como lo indica el dolor, se resuelva, o se logre la curación. |
| Hemartrosis más extensa, hemorragia o hematoma muscular | 30 - 60 | Repetir la infusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta cuando se resuelvan el dolor y la discapacidad aguda |
| Hemorragias potencialmente mortales | 60 - 100 | Repetir la infusión cada 8 a 24 horas, hasta cuando se resuelva la amenaza |
| Cirugía | | |
| <i>Menor</i> Incluidas las exodoncias | 30 - 60 | Cada 24 horas, por lo menos 1 día, hasta cuando se logre la curación. |
| <i>Principales</i> | 80 - 100 (Pre- y post-operatoria) | Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada; entonces continuar la terapia por lo menos durante otros 7 días para mantener una actividad de Factor VIII de 30% a 60% (UI/dL) |

Monitorización por parte del médico:

Su médico realizara los análisis de laboratorio apropiados para asegurarse que tiene los niveles adecuados de factor VIII. Esto es particularmente importante en caso de una cirugía mayor.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis en enfermedad de von Willebrand

La terapia de reemplazo con Immunate para controlar hemorragias sigue las directrices dadas para la hemofilia A.

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. 2018010789 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.2.3.3, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión ccsi21620100729 Julio 2013
- Información para prescribir versión ccsi21620100729 Julio 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 250UI de Factor VIII (Potencia), Proteína factor AG van willebrand (promedio 190 UI/ 5 ML) contenido de factor VIII de coagulación 250 UI / VIAL y factor de von willebrand como contenido promedio 190 UI / vial

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con hemofilia a (deficiencia congénita del factor VIII), deficiencia adquirida del factor VIII, profilaxis y

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento de sangrado en enfermedad de Von Willebrand. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto

Precauciones y advertencias:

Úsese bajo estricta vigilancia médica. Si se producen reacciones alérgicas debe ser suspendido el producto y seguir los procedimientos específicos para la terapia de shock, en caso de que el paciente conozca su tendencia hacia las alergias debe administrarse profilácticamente antihistamínicos y corticosteroides. En los pacientes hemofílicos después de la administración inicial de productos concentrados de factor viii se debe efectuar la prueba de antígenos contra el factor VIII. En embarazo y lactancia se debe evaluar el balance riesgo / beneficio para su empleo.

Reacciones adversas:

Como cualquier medicamento, este producto puede causar efectos adversos, aunque no necesariamente se presentan en todas las personas.

Posibles efectos adversos con el factor VIII derivado del plasma humano:

Reacciones alérgicas, que pueden en algunos casos progresar a severas y potenciales reacciones que amenazan la vida (anafilácticas), han sido raramente observadas. Por lo tanto, usted debe estar consciente de los signos iniciales de las reacciones alérgicas, tales como rubor, sarpullido, urticaria, ronchas, picor generalizado, hinchazón de los labios y la lengua, disnea, sibilancias, opresión en el pecho, presión arterial baja, disminución de la presión arterial, sensación de malestar general y mareo.

Estos pueden ser signos tempranos de un choque anafiláctico. Si se producen reacciones alérgicas o anafilácticas, detenga la inyección / infusión de inmediato e informe a su médico. Los síntomas graves requieren de tratamientos de emergencia inmediatos.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII o al factor de von Willebrand es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A o con la enfermedad de von Willebrand. Si usted desarrolla anticuerpos neutralizantes (inhibidores), esto puede manifestarse como una

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respuesta clínica insuficiente (el sangrado no se controla con la dosis adecuada) o como una reacción alérgica. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Si su sangre es de tipo A, B o AB, puede ocurrir hemolisis con la administración de grandes dosis.

Efectos adversos reportados con el uso de IMMUNATE:

La siguiente frecuencia es usada para evaluar los eventos adversos:

| |
|---|
| Muy Común: puede afectar a más de 1 entre 10 |
| Común: puede afectar hasta 1 entre 10 |
| Muy Común: puede afectar a más de 1 entre 10 |
| Poco común: puede afectar hasta 1 entre 100 |
| Raro: puede afectar hasta 1 entre 1000 |
| Muy raro: puede afectar hasta 1 entre 10000 |
| desconocidos: la frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles |

De los eventos adversos listados en la tabla a continuación, la hipersensibilidad se reportó en un estudio clínico, los demás efectos adversos fueron reportados como experiencias post-mercadeo.

| Clase de sistema orgánico estándar del MedDRA | Reacción adversa. | Frecuencia |
|---|----------------------------|-------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | Rara* |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | Inhibición del Factor VIII | Desconocida |
| | Coagulopatía | Desconocida |
| Trastornos psiquiátricos | Agitación | Desconocida |
| Trastornos del sistema nervioso | Parestesia | Desconocida |
| | Mareos | Desconocida |
| | Dolor de cabeza | Desconocida |
| Trastornos oculares | Conjuntivitis | Desconocida |
| Trastornos cardiacos | Taquicardia | Desconocida |
| | Palpitaciones | Desconocida |
| Trastornos vasculares | Hipotensión | Desconocida |
| | Ruborización | Desconocida |
| | Palidez | Desconocida |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | Disnea | Desconocida |
| | Tos | Desconocida |
| Trastornos | Vómitos | Desconocida |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|---|---|--------------------|
| gastrointestinales | | |
| | Náuseas | Desconocida |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Urticaria | Desconocida |
| | Erupción cutánea (incluida erupción eritematosa) | Desconocida |
| | Prurito | Desconocida |
| | Eritema | Desconocida |
| | Hiperhidrosis | Desconocida |
| | Neurodermatitis | Desconocida |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia | Desconocida |
| Trastornos generales y problemas del sitio de administración | Dolor en el pecho | Desconocida |
| | Molestia en el pecho | Desconocida |
| | Edema (incluidos periférico, palpebral y facial) | Desconocida |
| | Pirexia | Desconocida |
| | Escalofríos | Desconocida |
| | Reacciones en el sitio de la inyección (incluida sensación de quemadura) | Desconocida |
| | Dolor | Desconocida |

*Una reacción de hipersensibilidad en 329 infusiones en un ensayo clínico en 5 pacientes

Interacciones:

No se han reportado interacciones de Immunate con algún otro medicamento.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Su terapia debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de desórdenes hemostáticos.

Siempre use este medicamento tal y como su médico se lo indique. Verifique con su médico en caso de no estar seguro.

Dosis para profilaxis del sangrado

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si usted usa IMMUNATE para prevenir el sangrado (profilaxis), su médico debe calcular la dosis que usted requiere; este procedimiento se realizará de acuerdo a sus necesidades particulares. La dosis usual será entre 20 – 40 UI de factor VIII por Kg de peso corporal, administrado en intervalos de 2 o 3 días. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, intervalos más cortos o dosis mayores pueden ser necesarios.

Si usted considera que el efecto de Immunate es insuficiente, comuníquese con su médico Dosis para el tratamiento del sangrado.

Si usted está recibiendo Immunate para el tratamiento del sangrado, su médico calculará la dosis requerida por usted. Este procedimiento se realizará de acuerdo a las necesidades particulares, usando la fórmula:

$$UI \text{ requeridas} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \times 0.5$$

La siguiente tabla está dirigida a su médico únicamente y provee una guía para la dosis en episodios de sangrado y cirugía. En el caso de eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no puede caer por debajo del nivel dado (en % normal) durante el periodo correspondiente. Bajo ciertas circunstancias, pueden requerirse mayores cantidades de las calculadas, especialmente en caso de títulos bajos de inhibidores.

| Grado de hemorragia /Tipo de procedimiento quirúrgico | Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal) (UI/dL) | Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días) |
|---|---|---|
| Hemorragia | | |
| Hemartrosis incipiente, hemorragia muscular o hemorragia oral | 20 - 40 | Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta cuando el episodio hemorrágico, como lo indica el dolor, se resuelva, o se logre la curación. |
| Hemartrosis más extensa, hemorragia o hematoma muscular | 30 - 60 | Repetir la infusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta cuando se resuelvan el dolor y la discapacidad aguda |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|--|--|--|
| Hemorragias potencialmente mortales | 60 - 100 | Repetir la infusión cada 8 a 24 horas, hasta cuando se resuelva la amenaza |
| Cirugía | | |
| <i>Menor</i> Incluidas las exodoncias | 30 - 60 | Cada 24 horas, por lo menos 1 día, hasta cuando se logre la curación. |
| <i>Principales</i> | 80 - 100 (Pre- y post- operatoria) | Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada; entonces continuar la terapia por lo menos durante otros 7 días para mantener una actividad de Factor VIII de 30% a 60% (UI/dL) |

Monitorización por parte del médico:

Su médico realizara los análisis de laboratorio apropiados para asegurarse que tiene los niveles adecuados de factor VIII. Esto es particularmente importante en caso de una cirugía mayor.

Dosis en enfermedad de von Willebrand

La terapia de reemplazo con Immunate para controlar hemorragias sigue las directrices dadas para la hemofilia A.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión ccsi21620100729 Julio 2013 y la información para prescribir versión ccsi21620100729 Julio 2013

En cuanto al plan de gestión de riesgos, la Sala considera que de acuerdo con la información allegada se considera que los datos y documentación entregada dan respuesta a lo solicitado.



**3.6.7 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
Fecha : 04/07/2018
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Patheon Manufacturing Servicesinv LLC
Fabricante : F. Hoffmann-La Roche Ltd

Composición:

Cada vial contiene 100mg de Trastuzumab Emtansina
Cada vial contiene 160mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (Trastuzumab Emtansina/T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama her2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano

Contraindicaciones:

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (Trastuzumab Emtansina/T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama her2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Los pacientes tratados con Kadcyla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos con Kadcylya se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal (v. 2.6 Reacciones adversas). Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcylya en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con Kadcylya en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4) (v. 2.6 Reacciones adversas). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcylya sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de Kadcylya en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepato biliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con Kadcylya en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de Kadcylya. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 Posología y forma de administración.

No se ha estudiado Kadcylya en pacientes con transaminasas séricas >2.5 veces el LSN o de bilirrubina total >1.5 veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcylya en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y bilirrubina total concomitante >2 veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) en pacientes tratados con Kadcylya. La HNR es una

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de NHR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (CT) del hígado pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de NHR, el tratamiento con Kadcylla ha de suspenderse definitivamente.

Kadcylla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcylla.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcylla corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda <40% en pacientes tratados con Kadcylla; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcylla y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcylla en pacientes con una FEVI <50%, previo a la iniciación del tratamiento. Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcylla en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con Kadcylla en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcylla se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interrumpirse el tratamiento con Kadcylya. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcylya.

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con Kadcylya se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

Trombocitopenia

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con Kadcylya en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Se han descrito casos de episodios hemorrágicos con un desenlace fatal. En los ensayos clínicos con Kadcylya se han notificado casos graves de episodios hemorrágicos, incluida hemorragia del SNC; estos acontecimientos adversos no estaban relacionados con la etnia. En algunos de estos casos, los pacientes estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante.

Durante el tratamiento con Kadcylya debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de Kadcylya. No se ha estudiado Kadcylya en pacientes con un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcylya hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$). Véase 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con Kadcylya se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial. En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcylya debe suspenderse temporalmente hasta la

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos con Kadcyła se han observado reacciones secundarias a una extravasación. Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de Kadcyła. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Kadcyła en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Kadcyła se ha evaluado en más de 1871 pacientes en estudios clínicos. En la Información para rescribir del producto versión 6.0 de Agosto de 2015 página 8 tabla 6 hasta la página 11 tabla 7 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcyła en los estudios clínicos.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con Kadcyła no se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas en el ser humano. Estudios in vitro del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450 in vitro. La coadministración de Kadcyła con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

Vía de administración:

Infusión intravenosa (I.V.).

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología y forma administración

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyly (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

Kadcyly debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcyly deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Kadcyly debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (I.V.). (v. Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación). No se debe administrar en inyección I.V. lenta o rápida.

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcyly es de 3,6 mg/kg administrados en infusión I.V. cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de efectos secundarios inaceptables.

La dosis inicial se administrará en una infusión I.V. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcyly pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcyly debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión (v. Advertencias y precauciones generales). Se suspenderá Kadcyly en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis retrasadas u omitidas

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyła, según las pautas que se presentan en las tablas 1-5 de la IPP del producto versión CDS 6.0 de Agosto de 2015.

La dosis de Kadcyła no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Pautas posológicas especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis de Kadcyła en pacientes ≥ 65 años.

Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Kadcyła en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcyła en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para saber si puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcyła no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyła

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. 2018012654 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.2.3.2 con

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDS 7.0 de Marzo de 2017
- Información para prescribir versión versión CDS 7.0 de Marzo de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia teniendo en cuenta que no da respuesta satisfactoria a los requerimientos de calidad

3.6.8 **ACTEMRA CONCENTRADO PARA INFUSIÓN 80mg/ 4mL** **ACTEMRA CONCENTRADO PARA INFUSIÓN 200mg/ 10mL**

Expediente : 20002629
Radicado : 20181130660 / 20181238491
Fecha : 21/11/2018
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.

Composición:
Cada 4mL contiene 80mg de Tocilizumab
Cada 10mL contiene 200mg de Tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide (AR)

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intolerancia al metrotexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metrotexato.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Tocilizumab, en combinación con Metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) en pacientes de dos o más años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con Metrotexato. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al Metrotexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes de dos o más años de edad. Puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes. Infecciones graves y activas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones generales

Todas las indicaciones

Infecciones

En pacientes tratados con inmunodepresores, incluido el tocilizumab, se han descrito infecciones graves, y a veces mortales. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, se suspenderá la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

Se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo tratamientos biológicos contra la AR, la AIJp o la AIJs de grado moderado o grave para detectar infecciones graves, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de inflamación aguda asociada a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes y a los padres o tutores de los menores con AIJp o AIJs que debe consultar

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de inmediato a un profesional sanitario si apareciera algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se instaure el tratamiento adecuado.

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab se usará con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Se evaluará cuanto antes a los pacientes con síntomas que puedan indicar una diverticulitis complicada, como el dolor abdominal, a fin de identificar precozmente una perforación gastrointestinal.

Tuberculosis

Tal como se recomienda cuando se administran otros tratamientos biológicos en la AR, la AIJp o la AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se someterá a los pacientes a pruebas de detección de una posible infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicrobacteriano convencional antes de comenzar la administración de tocilizumab.

Vacunaciones

Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con el tocilizumab, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de microorganismos vivos a los pacientes tratados con tocilizumab.

En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento (abierto), pacientes adultos que padecían AR y fueron tratados con tocilizumab y MTX presentaron una respuesta eficaz tanto a la vacuna antineumocócica icositrivalente de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la observada en pacientes tratados sólo con MTX.

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes con AIJp o AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se pongan al día en cuanto a la vacunación, siempre que sea posible, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con el tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación, o alguna reacción de hipersensibilidad previa. En la experiencia poscomercialización, se han referido casos con desenlace mortal con el tocilizumab i.v. En algún caso, estos eventos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Se debe disponer del tratamiento apropiado para utilizarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la infusión de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones de hipersensibilidad graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

Hepatopatía activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las transaminasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

Reactivación vírica

Se han descrito casos de reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con la administración de tratamientos biológicos para la AR. En estudios clínicos del tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de detección de la hepatitis.

Trastornos desmielinizantes

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente no se conoce el potencial de desmielinización del sistema nervioso central del tocilizumab.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Síndrome de activación de los macrófagos

El síndrome de activación de los macrófagos es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede surgir en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudiado el tocilizumab en pacientes durante un episodio activo de síndrome de activación de los macrófagos.

Abuso y dependencia de fármacos

No se han realizado estudios sobre la capacidad del tocilizumab de causar dependencia. Ahora bien, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab provoque dependencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab afecte a dicha capacidad.

Pruebas de laboratorio

Artritis reumatoide, AIJp y AIJs

Neutropenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se asoció a infecciones graves en los estudios clínicos.

Se procederá con cautela cuando se plantee comenzar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con cifras de neutrófilos bajas, por ejemplo con una CAN $<2 \times 10^9/L$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una CAN $<0,5 \times 10^9/L$.

En la AR, la cifra de neutrófilos debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados de la CAN en 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Trombocitopenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una reducción del número de plaquetas. La disminución de la cifra de plaquetas relacionada con el tratamiento no se asoció a eventos hemorrágicos graves en los ensayos clínicos.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con una cifra de plaquetas $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una cifra de plaquetas $<50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

En la AR, la cifra de plaquetas debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de plaquetas en 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Elevación de las transaminasas hepáticas

En los ensayos clínicos se han observado elevaciones leves y moderadas de las aminotransferasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab, sin que el cuadro evolucionara hacia una lesión hepática. Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo: MTX) en combinación con el tocilizumab.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de la ALT o la AST más de 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con valores de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN.

En la AR, se debe controlar la concentración de ALT y AST 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las concentraciones de las aminotransferasas en 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, la concentración de ALT y AST debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Parámetros lipídicos

Se han observado elevaciones de parámetros lipídicos como el colesterol total, los triglicéridos o el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL).



En la AR, la AIJp y la AIJs, la evaluación de los parámetros lipídicos se llevará a cabo 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tratará a los pacientes conforme a las pautas clínicas locales

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.:

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de extensión.

La población global de control comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio del régimen de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1.870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de extensión sin enmascaramiento de los estudios. De los 4.009 pacientes de esta población, 3.577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3.296, durante al menos 1 año; 2.806, durante un mínimo de 2 años, y 1.222, durante 3 años.

Las reacciones adversas (RA) se enumeran según la importancia clínica para el paciente. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 1: Resumen de las RA en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato u otro FAME en la población global de control.

(Remitirse al documento CDS 14, en la carpeta “Prescriptor información, inserto” de este trámite)

Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de prolongación.

La población global de referencia comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



primer cambio del esquema de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de prolongación sin enmascaramiento de los estudios. De los 4009 pacientes de esta población, 3577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3296, durante al menos 1 año; 2806, durante un mínimo de 2 años, y 1222, durante 3 años.

Infecciones

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 127 episodios por 100 años-paciente, frente a 112 episodios por 100 años-paciente en el grupo de placebo + FAME. En la población global de exposición, la tasa general de infección con el tocilizumab fue de 108 episodios por 100 años de exposición-paciente.

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de infecciones graves (bacterianas, víricas y fúngicas) con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 5,3 episodios por 100 años de exposición-paciente, en comparación con 3,9 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo de placebo + FAME. En el estudio de la monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del tocilizumab y de 1,5 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del MTX.

En la población global de exposición, la tasa general de infecciones graves fue de 4,7 episodios por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas —algunas con desenlace mortal— fueron las siguientes: neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, septicemia y artritis bacteriana. También se han descrito casos de infecciones oportunistas.

Perforación gastrointestinal

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa general de perforación gastrointestinal con el tocilizumab fue de 0,26 episodios por 100 años-paciente. En la población global de exposición, la tasa general de perforaciones gastrointestinales fue de 0,28 episodios por 100 años-paciente. Los informes de perforaciones gastrointestinales con el tocilizumab las describieron principalmente

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como complicaciones de una diverticulitis como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal baja, fístula y absceso.

Reacciones a la infusión

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, se registraron eventos adversos asociados a la infusión (determinados eventos que tuvieron lugar durante la infusión o en las 24 horas posteriores a la misma) en el 6,9% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME y en el 5,1% de los que recibieron placebo + FAME. Los eventos notificados durante la infusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión arterial; los notificados en las 24 horas siguientes a la infusión consistieron en cefalea y reacciones cutáneas (exantema, urticaria). Estos eventos no limitaron el tratamiento.

La tasa de anafilaxia (observada en un total de 6/3.778 pacientes) fue varias veces mayor en el grupo de 4 mg/kg que en el grupo de 8 mg/kg. En 13 de los 3.778 pacientes (0,3%) tratados con tocilizumab en los ensayos clínicos comparativos y sin enmascaramiento, se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab que hicieron preciso suspender el tratamiento. Estas reacciones se observaron generalmente durante la segunda a la quinta infusión de tocilizumab.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración se determinó la presencia de anticuerpos anti-tocilizumab en 2.876 pacientes. Se detectaron anticuerpos en 46 de ellos (1,6%), 5 de los cuales sufrieron una reacción de hipersensibilidad médicamente importante que implicó la retirada. Treinta pacientes (1,1%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Monoterapia: tocilizumab en comparación con adalimumab

En un estudio de 24 semanas con doble enmascaramiento y grupos paralelos (monoterapia con tocilizumab en dosis de 8 mg/Kg por vía i.v. cada 4 semanas [n = 162] en comparación con adalimumab en dosis de 40 mg por vía s.c. cada 2 semanas [n=162]), el perfil general de eventos adversos fue similar con el tocilizumab y con el adalimumab. La proporción de pacientes con eventos adversos graves estaba equilibrada en ambos grupos de tratamiento (11,7% con tocilizumab y 9,9% con adalimumab); los más frecuentes fueron las infecciones (3,1% en cada grupo). Ambos tratamientos del estudio indujeron el mismo tipo de cambios en las variables analíticas de valoración de la seguridad (disminución de la cifra de neutrófilos y plaquetas,

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumento de la concentración de ALT, AST y lípidos), si bien la magnitud del cambio y la frecuencia de anomalías notables fue mayor con el tocilizumab que con el adalimumab. Cuatro (2,5%) pacientes del grupo del tocilizumab y 2 (1,2%) del grupo del adalimumab presentaron una disminución de la cifra de neutrófilos de grado 3 o 4 según los CTC (criterios terminológicos comunes referentes a los eventos adversos). Once (6,8%) pacientes del grupo del tocilizumab y 5 (3,1%) del grupo del adalimumab presentaron un aumento de la concentración de ALT de grado ≥ 2 según los CTC. La media del aumento de la concentración de colesterol LDL respecto al inicio del estudio fue de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) en el grupo del tocilizumab y de 0,19 mmol/l (7 mg/dL) en el grupo del adalimumab. La seguridad observada en el grupo del tocilizumab estaba en consonancia con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, y no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas (v. tabla 1) (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia).

Artritis idiopática juvenil poliarticular

El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab i.v.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab s.c. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab i.v. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab s.c. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la excepción de las RLI (v. tabla 1). La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab s.c. fue mayor que en los pacientes adultos con AR.

Infecciones

Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100 años-paciente. Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso ≥ 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso ≥ 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab s.c. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab i.v.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2%) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs.

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

Inmunogenicidad

Un paciente del grupo de peso <30 kg tratado con 10 mg/kg desarrolló anticuerpos contra el tocilizumab sin presentar una reacción de hipersensibilidad, y posteriormente abandonó el estudio.

Artritis idiopática juvenil sistémica

La seguridad del tocilizumab i.v. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido al empeoramiento de la enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR.

Infecciones

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente.

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

Inmunogenicidad

Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

Alteraciones analíticas

Alteraciones hematológicas

Neutrófilos

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,4% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME, en comparación con $<0,1\%$ en los pacientes que recibieron placebo + FAME. Aproximadamente la mitad de los casos de CAN $<1 \times 10^9/L$ tuvieron lugar en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron casos de disminución hasta valores $<0,5 \times 10^9/L$ en el 0,3% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.4 Pruebas de laboratorio). No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de neutrófilos se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu l$ en el 1,7% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME tradicionales, en comparación con $<1\%$ de los pacientes que recibieron placebo + FAME tradicionales, sin eventos hemorrágicos asociados (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.4 Pruebas de laboratorio).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la población global de referencia y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de plaquetas se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta $\square 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$, sin eventos hemorrágicos asociados.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab presentaron una disminución del número de plaquetas hasta $\square 100 \times 10^3/\mu\text{l}$.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$ en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

Elevación de la concentración de enzimas hepáticas

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

Durante los ensayos comparativos de 6 semanas de duración, se observaron elevaciones transitorias de la concentración de ALT y AST más de 3 veces por encima del LSN en el 2,1% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab, en comparación con el 4,9% de los pacientes tratados con MTX, y en el 6,5% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo + FAME. La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (como el MTX) a la monoterapia con tocilizumab dio lugar a una mayor frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de la concentración de ALT y AST más de 5 veces superiores al LSN en el 0,7% de los pacientes que recibieron tocilizumab en monoterapia y en el 1,4% de los pacientes tratados con tocilizumab + FAME; en la mayoría de los casos se suspendió el tratamiento con tocilizumab (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.4 Pruebas de laboratorio). Estas elevaciones no se asociaron a ningún aumento clínicamente importante de la bilirrubina directa, ni tampoco a signos clínicos de hepatitis o de insuficiencia hepática. Durante el control analítico rutinario, la incidencia una concentración de bilirrubina indirecta por encima del LSN fue del 6,2% en los



pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en la población global de referencia.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de la concentración de ALT y AST se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y <1% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

Durante el control analítico rutinario en los ensayos comparativos de 6 meses, se observaron elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) en pacientes tratados con tocilizumab. Aproximadamente el 24% de los pacientes que recibieron tocilizumab en ensayos clínicos presentaron elevaciones mantenidas del colesterol total >6,2 mmol/L (240 mg/dl), y el 15% presentaron un aumento sostenido del colesterol LDL \geq 4,1 mmol/L (160 mg/dl).

En la mayoría de los pacientes no aumentaron los índices aterogénicos, y las elevaciones del colesterol total respondieron al tratamiento con hipolipidemiantes.

En la población global de referencia y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab i.v. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una



elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab s.c. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de $>1,5$ veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de $>1,5$ veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, el patrón y la incidencia de las elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los datos del ensayo comparativo de 12 semanas.

Interacciones:

Ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.:

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de extensión.

La población global de control comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio del régimen de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1.870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de extensión sin enmascaramiento de los estudios. De los 4.009 pacientes de esta población, 3.577 recibieron tratamiento durante un mínimo

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 6 meses; 3.296, durante al menos 1 año; 2.806, durante un mínimo de 2 años, y 1.222, durante 3 años.

Las reacciones adversas (RA) se enumeran según la importancia clínica para el paciente. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 1: Resumen de las RA en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato u otro FAME en la población global de control.

(Remitirse al documento CDS 14, en la carpeta “Prescriptor información, inserto” de este trámite)

Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de prolongación.

La población global de referencia comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio del esquema de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de prolongación sin enmascaramiento de los estudios. De los 4009 pacientes de esta población, 3577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3296, durante al menos 1 año; 2806, durante un mínimo de 2 años, y 1222, durante 3 años.

Infecciones

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 127 episodios por 100 años-paciente, frente a 112 episodios por 100 años-paciente en el grupo de placebo + FAME. En la población global de exposición, la tasa general de infección con el tocilizumab fue de 108 episodios por 100 años de exposición-paciente.

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de infecciones graves (bacterianas, víricas y fúngicas) con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 5,3

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



episodios por 100 años de exposición-paciente, en comparación con 3,9 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo de placebo + FAME. En el estudio de la monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del tocilizumab y de 1,5 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del MTX.

En la población global de exposición, la tasa general de infecciones graves fue de 4,7 episodios por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas —algunas con desenlace mortal— fueron las siguientes: neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, septicemia y artritis bacteriana. También se han descrito casos de infecciones oportunistas.

Perforación gastrointestinal

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa general de perforación gastrointestinal con el tocilizumab fue de 0,26 episodios por 100 años-paciente. En la población global de exposición, la tasa general de perforaciones gastrointestinales fue de 0,28 episodios por 100 años-paciente. Los informes de perforaciones gastrointestinales con el tocilizumab las describieron principalmente como complicaciones de una diverticulitis como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal baja, fístula y absceso.

Reacciones a la infusión

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, se registraron eventos adversos asociados a la infusión (determinados eventos que tuvieron lugar durante la infusión o en las 24 horas posteriores a la misma) en el 6,9% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME y en el 5,1% de los que recibieron placebo + FAME. Los eventos notificados durante la infusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión arterial; los notificados en las 24 horas siguientes a la infusión consistieron en cefalea y reacciones cutáneas (exantema, urticaria). Estos eventos no limitaron el tratamiento.

La tasa de anafilaxia (observada en un total de 6/3.778 pacientes) fue varias veces mayor en el grupo de 4 mg/kg que en el grupo de 8 mg/kg. En 13 de los 3.778 pacientes (0,3%) tratados con tocilizumab en los ensayos clínicos comparativos y sin enmascaramiento, se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab que hicieron preciso suspender el tratamiento. Estas reacciones se observaron generalmente durante la segunda a la quinta infusión de tocilizumab.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración se determinó la presencia de anticuerpos anti-tocilizumab en 2.876 pacientes. Se detectaron anticuerpos en 46 de ellos (1,6%), 5 de los cuales sufrieron una reacción de hipersensibilidad médicamente importante que implicó la retirada. Treinta pacientes (1,1%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Monoterapia: tocilizumab en comparación con adalimumab

En un estudio de 24 semanas con doble enmascaramiento y grupos paralelos (monoterapia con tocilizumab en dosis de 8 mg/Kg por vía i.v. cada 4 semanas [n = 162] en comparación con adalimumab en dosis de 40 mg por vía s.c. cada 2 semanas [n=162]), el perfil general de eventos adversos fue similar con el tocilizumab y con el adalimumab. La proporción de pacientes con eventos adversos graves estaba equilibrada en ambos grupos de tratamiento (11,7% con tocilizumab y 9,9% con adalimumab); los más frecuentes fueron las infecciones (3,1% en cada grupo). Ambos tratamientos del estudio indujeron el mismo tipo de cambios en las variables analíticas de valoración de la seguridad (disminución de la cifra de neutrófilos y plaquetas, aumento de la concentración de ALT, AST y lípidos), si bien la magnitud del cambio y la frecuencia de anomalías notables fue mayor con el tocilizumab que con el adalimumab. Cuatro (2,5%) pacientes del grupo del tocilizumab y 2 (1,2%) del grupo del adalimumab presentaron una disminución de la cifra de neutrófilos de grado 3 o 4 según los CTC (criterios terminológicos comunes referentes a los eventos adversos). Once (6,8%) pacientes del grupo del tocilizumab y 5 (3,1%) del grupo del adalimumab presentaron un aumento de la concentración de ALT de grado ≥ 2 según los CTC. La media del aumento de la concentración de colesterol LDL respecto al inicio del estudio fue de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) en el grupo del tocilizumab y de 0,19 mmol/L (7 mg/dL) en el grupo del adalimumab. La seguridad observada en el grupo del tocilizumab estaba en consonancia con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, y no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas (v. tabla 1) (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia).

Artritis idiopática juvenil poliarticular

El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab i.v.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab s.c. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab i.v. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab s.c. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la



excepción de las RLI (v. tabla 1). La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab s.c. fue mayor que en los pacientes adultos con AR.

Infecciones

Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100 años-paciente. Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso \geq 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso \geq 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab s.c. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab i.v.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2%) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs.

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

Inmunogenicidad

Un paciente del grupo de peso <30 kg tratado con 10 mg/kg desarrolló anticuerpos contra el tocilizumab sin presentar una reacción de hipersensibilidad, y posteriormente abandonó el estudio.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad del tocilizumab i.v. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido al empeoramiento de la enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR.

Infecciones

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente.

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

Inmunogenicidad

Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

Alteraciones analíticas

Alteraciones hematológicas

Neutrófilos

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,4% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME, en comparación con $<0,1\%$ en los pacientes que recibieron placebo + FAME. Aproximadamente la mitad de los casos de CAN $<1 \times 10^9/L$ tuvieron lugar en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron casos de disminución hasta valores $<0,5 \times 10^9/L$ en el 0,3% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.4 Pruebas de laboratorio). No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de neutrófilos se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu l$ en el 1,7% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME tradicionales, en comparación con $<1\%$ de los pacientes que recibieron placebo + FAME tradicionales, sin eventos hemorrágicos asociados (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.4 Pruebas de laboratorio).

En la población global de referencia y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de plaquetas se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta $\square 50 \times 10^3 / \mu l$, sin eventos hemorrágicos asociados.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab presentaron una disminución del número de plaquetas hasta $\square 100 \times 10^3/\mu l$.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu l$ en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

Elevación de la concentración de enzimas hepáticas

Artritis reumatoide

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración i.v.:

Durante los ensayos comparativos de 6 semanas de duración, se observaron elevaciones transitorias de la concentración de ALT y AST más de 3 veces por encima del LSN en el 2,1% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab, en comparación con el 4,9% de los pacientes tratados con MTX, y en el 6,5% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo + FAME. La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (como el MTX) a la monoterapia con tocilizumab dio lugar a una mayor frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de la concentración de ALT y AST más de 5 veces superiores al LSN en el 0,7% de los pacientes que recibieron tocilizumab en monoterapia y en el 1,4% de los pacientes tratados con tocilizumab + FAME; en la mayoría de los casos se suspendió el tratamiento con tocilizumab (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.4 Pruebas de laboratorio). Estas elevaciones no se asociaron a ningún aumento clínicamente importante de la bilirrubina directa, ni tampoco a signos clínicos de hepatitis o de insuficiencia hepática. Durante el control analítico rutinario, la incidencia una concentración de bilirrubina indirecta por encima del LSN fue del 6,2% en los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en la población global de referencia.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de la concentración de ALT y AST se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y <1% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide

Administración i.v.:

Durante el control analítico rutinario en los ensayos comparativos de 6 meses, se observaron elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) en pacientes tratados con tocilizumab. Aproximadamente el 24% de los pacientes que recibieron tocilizumab en ensayos clínicos presentaron elevaciones mantenidas del colesterol total $>6,2$ mmol/L (240 mg/dl), y el 15% presentaron un aumento sostenido del colesterol LDL $\square 4,1$ mmol/L (160 mg/dl).

En la mayoría de los pacientes no aumentaron los índices aterogénicos, y las elevaciones del colesterol total respondieron al tratamiento con hipolipidemiantes.

En la población global de referencia y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab i.v. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab s.c. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de $>1,5$ veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de $>1,5$ veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, el patrón y la incidencia de las elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los datos del ensayo comparativo de 12 semanas.

Vía de administración:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infusión intravenosa (i.v.).

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro producto biológico medicinal requiere del consentimiento del médico prescriptor.

Para pacientes adultos con AR, tocilizumab es administrado como una infusión i.v o una inyección s.c.

Para pacientes con AIJp o con AIJs, el tocilizumab se administra en infusión i.v.

La formulación de tocilizumab i.v. debe diluirla un profesional sanitario con solución salina al 0,9% (m/v), aplicando una técnica aséptica.

Se recomienda que la infusión i.v. de tocilizumab tenga una duración de 1 hora.

Artritis reumatoide [formulaciones i.v. y s.c.]

Régimen de administración i.v.:

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 8 mg/kg, administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pesen >100 kg, no se recomienda administrar dosis >800 mg por infusión.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

La dosis recomendada de tocilizumab en los pacientes con AIJp es de:

- 10 mg/kg en los pacientes que pesen <30 kg,
- 8 mg/kg en los pacientes que pesen \geq 30 kg,

administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v. El cambio de la dosis sólo se basará en el cambio del peso del paciente a lo largo del tiempo. Tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

La dosis recomendada de tocilizumab en los pacientes con AIJs es de:

- 12 mg/kg en los pacientes que pesen <30 kg,
- 8 mg/kg en los pacientes que pesen \geq 30 kg,

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrados 1 vez cada 2 semanas en infusión i.v. El cambio de la dosis sólo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. Tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX.

Recomendaciones para modificar la dosis en la AIJp y la AIJs:

No se ha estudiado la reducción de la dosis de tocilizumab en los pacientes con AIJp y AIJs. Se recomienda interrumpir la administración de tocilizumab en caso de alteraciones analíticas en pacientes con AIJp o AIJs, de manera similar a lo que ya se ha señalado respecto a los pacientes con AR (v. también 2.4.4 Pruebas de laboratorio). Si fuera pertinente, se modificará la dosis del MTX o de otros medicamentos administrados concomitantemente o se suspenderá su administración, y se interrumpirá la administración de tocilizumab hasta que se haya evaluado la situación clínica. En la AIJp y la AIJs, la decisión de suspender el tratamiento con tocilizumab por una alteración analítica debe basarse en la evaluación médica de cada paciente.

Pautas posológicas especiales

Niños: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en niños con afecciones que no sean la AIJp o la AIJs. No se ha estudiado a niños menores de 2 años.

Ancianos: No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. No se ha estudiado el tocilizumab en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en pacientes con insuficiencia hepática.

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. 2018012475 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.2.3.1, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

Acta No. 02 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 14.0 – Septiembre de 2017
- Información para prescribir versión CDS 14.0 – Septiembre de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada 4mL contiene 80mg de Tocilizumab

Cada 10mL contiene 200mg de Tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide (AR)

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Tocilizumab, en combinación con Metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) en pacientes de dos o más años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con Metotrexato. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al Metotrexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes de dos o más años de edad. Puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes. Infecciones graves y activas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones generales

Todas las indicaciones

Infecciones

En pacientes tratados con inmunodepresores, incluido el tocilizumab, se han descrito infecciones graves, y a veces mortales. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, se suspenderá la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

Se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo tratamientos biológicos contra la AR, la AIJp o la AIJp de grado moderado o grave para detectar infecciones graves, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de inflamación aguda asociada a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes y a los padres o tutores de los menores con AIJp o AIJs que debe consultar de inmediato a un profesional sanitario si apareciera algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se instaure el tratamiento adecuado.

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab se usará con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Se evaluará cuanto antes a los pacientes con síntomas que puedan indicar una diverticulitis

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



complicada, como el dolor abdominal, a fin de identificar precozmente una perforación gastrointestinal.

Tuberculosis

Tal como se recomienda cuando se administran otros tratamientos biológicos en la AR, la AIJp o la AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se someterá a los pacientes a pruebas de detección de una posible infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de comenzar la administración de tocilizumab.

Vacunaciones

Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con el tocilizumab, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de microorganismos vivos a los pacientes tratados con tocilizumab.

En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento (abierto), pacientes adultos que padecían AR y fueron tratados con tocilizumab y MTX presentaron una respuesta eficaz tanto a la vacuna antineumocócica icositrivalente de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la observada en pacientes tratados sólo con MTX.

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes con AIJp o AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se pongan al día en cuanto a la vacunación, siempre que sea posible, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con el tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la artritis, premedicación, o alguna reacción de hipersensibilidad previa. En la experiencia poscomercialización, se han referido casos con desenlace mortal con el tocilizumab i.v. En algún caso, estos eventos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Se debe disponer del tratamiento apropiado para utilizarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la infusión de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones de hipersensibilidad graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

Hepatopatía activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las transaminasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

Reactivación vírica

Se han descrito casos de reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con la administración de tratamientos biológicos para la AR. En estudios clínicos del tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de detección de la hepatitis.

Trastornos desmielinizantes

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente no se conoce el potencial de desmielinización del sistema nervioso central del tocilizumab.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Síndrome de activación de los macrófagos

El síndrome de activación de los macrófagos es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede surgir en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha estudiado el tocilizumab en pacientes durante un episodio activo de síndrome de activación de los macrófagos.

Abuso y dependencia de fármacos

No se han realizado estudios sobre la capacidad del tocilizumab de causar dependencia. Ahora bien, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab provoque dependencia.

Acta No. 02 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 y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab afecte a dicha capacidad.

Pruebas de laboratorio

Artritis reumatoide, AIJp y AIJs

Neutropenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se asoció a infecciones graves en los estudios clínicos.

Se procederá con cautela cuando se plantee comenzar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con cifras de neutrófilos bajas, por ejemplo con una CAN $<2 \times 10^9/L$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una CAN $<0,5 \times 10^9/L$.

En la AR, la cifra de neutrófilos debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados de la CAN en 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Trombocitopenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una reducción del número de plaquetas. La disminución de la cifra de plaquetas relacionada con el tratamiento no se asoció a eventos hemorrágicos graves en los ensayos clínicos.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con una cifra de plaquetas $<100 \times 10^3/\square l$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una cifra de plaquetas $<50 \times 10^3/\square l$.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la AR, la cifra de plaquetas debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de plaquetas en 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Elevación de las transaminasas hepáticas

En los ensayos clínicos se han observado elevaciones leves y moderadas de las aminotransferasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab, sin que el cuadro evolucionara hacia una lesión hepática. Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo: MTX) en combinación con el tocilizumab.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de la ALT o la AST más de 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con valores de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN.

En la AR, se debe controlar la concentración de ALT y AST 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las concentraciones de las aminotransferasas en 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, la concentración de ALT y AST debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Parámetros lipídicos

Se han observado elevaciones de parámetros lipídicos como el colesterol total, los triglicéridos o el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL).



En la AR, la AIJp y la AIJs, la evaluación de los parámetros lipídicos se llevará a cabo 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tratará a los pacientes conforme a las pautas clínicas locales

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.:

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de extensión.

La población global de control comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio del régimen de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1.870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de extensión sin enmascaramiento de los estudios. De los 4.009 pacientes de esta población, 3.577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3.296, durante al menos 1 año; 2.806, durante un mínimo de 2 años, y 1.222, durante 3 años.

Las reacciones adversas (RA) se enumeran según la importancia clínica para el paciente. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 1: Resumen de las RA en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato u otro FAME en la población global de control.

(Remitirse al documento CDS 14, en la carpeta “Prescriptor información, inserto” de este trámite)

Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de prolongación.

La población global de referencia comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio del esquema de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de prolongación sin enmascaramiento de los estudios. De los 4009 pacientes de esta población, 3577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3296, durante al menos 1 año; 2806, durante un mínimo de 2 años, y 1222, durante 3 años.

Infecciones

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 127 episodios por 100 años-paciente, frente a 112 episodios por 100 años-paciente en el grupo de placebo + FAME. En la población global de exposición, la tasa general de infección con el tocilizumab fue de 108 episodios por 100 años de exposición-paciente.

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de infecciones graves (bacterianas, víricas y fúngicas) con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 5,3 episodios por 100 años de exposición-paciente, en comparación con 3,9 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo de placebo + FAME. En el estudio de la monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del tocilizumab y de 1,5 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del MTX.

En la población global de exposición, la tasa general de infecciones graves fue de 4,7 episodios por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas — algunas con desenlace mortal— fueron las siguientes: neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, septicemia y artritis bacteriana. También se han descrito casos de infecciones oportunistas.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Perforación gastrointestinal

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa general de perforación gastrointestinal con el tocilizumab fue de 0,26 episodios por 100 años-paciente. En la población global de exposición, la tasa general de perforaciones gastrointestinales fue de 0,28 episodios por 100 años-paciente. Los informes de perforaciones gastrointestinales con el tocilizumab las describieron principalmente como complicaciones de una diverticulitis como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal baja, fístula y absceso.

Reacciones a la infusión

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, se registraron eventos adversos asociados a la infusión (determinados eventos que tuvieron lugar durante la infusión o en las 24 horas posteriores a la misma) en el 6,9% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME y en el 5,1% de los que recibieron placebo + FAME. Los eventos notificados durante la infusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión arterial; los notificados en las 24 horas siguientes a la infusión consistieron en cefalea y reacciones cutáneas (exantema, urticaria). Estos eventos no limitaron el tratamiento.

La tasa de anafilaxia (observada en un total de 6/3.778 pacientes) fue varias veces mayor en el grupo de 4 mg/kg que en el grupo de 8 mg/kg. En 13 de los 3.778 pacientes (0,3%) tratados con tocilizumab en los ensayos clínicos comparativos y sin enmascaramiento, se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab que hicieron preciso suspender el tratamiento. Estas reacciones se observaron generalmente durante la segunda a la quinta infusión de tocilizumab.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración se determinó la presencia de anticuerpos anti-tocilizumab en 2.876 pacientes. Se detectaron anticuerpos en 46 de ellos (1,6%), 5 de los cuales sufrieron una reacción de hipersensibilidad médicamente importante que implicó la retirada. Treinta pacientes (1,1%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Monoterapia: tocilizumab en comparación con adalimumab

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio de 24 semanas con doble enmascaramiento y grupos paralelos (monoterapia con tocilizumab en dosis de 8 mg/Kg por vía i.v. cada 4 semanas [n = 162] en comparación con adalimumab en dosis de 40 mg por vía s.c. cada 2 semanas [n=162]), el perfil general de eventos adversos fue similar con el tocilizumab y con el adalimumab. La proporción de pacientes con eventos adversos graves estaba equilibrada en ambos grupos de tratamiento (11,7% con tocilizumab y 9,9% con adalimumab); los más frecuentes fueron las infecciones (3,1% en cada grupo). Ambos tratamientos del estudio indujeron el mismo tipo de cambios en las variables analíticas de valoración de la seguridad (disminución de la cifra de neutrófilos y plaquetas, aumento de la concentración de ALT, AST y lípidos), si bien la magnitud del cambio y la frecuencia de anomalías notables fue mayor con el tocilizumab que con el adalimumab. Cuatro (2,5%) pacientes del grupo del tocilizumab y 2 (1,2%) del grupo del adalimumab presentaron una disminución de la cifra de neutrófilos de grado 3 o 4 según los CTC (criterios terminológicos comunes referentes a los eventos adversos). Once (6,8%) pacientes del grupo del tocilizumab y 5 (3,1%) del grupo del adalimumab presentaron un aumento de la concentración de ALT de grado ≥ 2 según los CTC. La media del aumento de la concentración de colesterol LDL respecto al inicio del estudio fue de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) en el grupo del tocilizumab y de 0,19 mmol/L (7 mg/dL) en el grupo del adalimumab. La seguridad observada en el grupo del tocilizumab estaba en consonancia con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, y no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas (v. tabla 1) (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia).

Artritis idiopática juvenil poliarticular

El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab i.v.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab s.c. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab i.v. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab s.c. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la excepción de las RLI (v. tabla 1). La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab s.c. fue mayor que en los pacientes adultos con AR.

Infecciones

Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100



años-paciente. Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab s.c. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab i.v.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2%) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs.

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

Inmunogenicidad

Un paciente del grupo de peso <30 kg tratado con 10 mg/kg desarrolló anticuerpos contra el tocilizumab sin presentar una reacción de hipersensibilidad, y posteriormente abandonó el estudio.

Artritis idiopática juvenil sistémica

La seguridad del tocilizumab i.v. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido



al empeoramiento de la enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR.

Infecciones

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente.

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

Inmunogenicidad

Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron



anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

Alteraciones analíticas

Alteraciones hematológicas

Neutrófilos

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,4% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME, en comparación con <0,1% en los pacientes que recibieron placebo + FAME. Aproximadamente la mitad de los casos de CAN $<1 \times 10^9/L$ tuvieron lugar en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron casos de disminución hasta valores $<0,5 \times 10^9/L$ en el 0,3% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.4 Pruebas de laboratorio). No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de neutrófilos se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 7%



de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu l$ en el 1,7% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME tradicionales, en comparación con $<1\%$ de los pacientes que recibieron placebo + FAME tradicionales, sin eventos hemorrágicos asociados (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.4 Pruebas de laboratorio).

En la población global de referencia y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de plaquetas se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta $\square 50 \times 10^3 / \mu l$, sin eventos hemorrágicos asociados.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab presentaron una disminución del número de plaquetas hasta $\square 100 \times 10^3/\mu l$.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu l$ en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

Elevación de la concentración de enzimas hepáticas

Artritis reumatoide

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración i.v.:

Durante los ensayos comparativos de 6 semanas de duración, se observaron elevaciones transitorias de la concentración de ALT y AST más de 3 veces por encima del LSN en el 2,1% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab, en comparación con el 4,9% de los pacientes tratados con MTX, y en el 6,5% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo + FAME. La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (como el MTX) a la monoterapia con tocilizumab dio lugar a una mayor frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de la concentración de ALT y AST más de 5 veces superiores al LSN en el 0,7% de los pacientes que recibieron tocilizumab en monoterapia y en el 1,4% de los pacientes tratados con tocilizumab + FAME; en la mayoría de los casos se suspendió el tratamiento con tocilizumab (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.4 Pruebas de laboratorio). Estas elevaciones no se asociaron a ningún aumento clínicamente importante de la bilirrubina directa, ni tampoco a signos clínicos de hepatitis o de insuficiencia hepática. Durante el control analítico rutinario, la incidencia una concentración de bilirrubina indirecta por encima del LSN fue del 6,2% en los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en la población global de referencia.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de la concentración de ALT y AST se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y <1% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.



En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

Durante el control analítico rutinario en los ensayos comparativos de 6 meses, se observaron elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) en pacientes tratados con tocilizumab. Aproximadamente el 24% de los pacientes que recibieron tocilizumab en ensayos clínicos presentaron elevaciones mantenidas del colesterol total $>6,2$ mmol/L (240 mg/dl), y el 15% presentaron un aumento sostenido del colesterol LDL $\square 4,1$ mmol/L (160 mg/dl).

En la mayoría de los pacientes no aumentaron los índices aterogénicos, y las elevaciones del colesterol total respondieron al tratamiento con hipolipidemiantes.

En la población global de referencia y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab i.v. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab s.c. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de $>1,5$ veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de >1,5 veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, el patrón y la incidencia de las elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los datos del ensayo comparativo de 12 semanas.

Interacciones:

Ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.:

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de extensión.

La población global de control comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio del régimen de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1.870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de extensión sin enmascaramiento de los estudios. De los 4.009 pacientes de esta población, 3.577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3.296, durante al menos 1 año; 2.806, durante un mínimo de 2 años, y 1.222, durante 3 años.

Las reacciones adversas (RA) se enumeran según la importancia clínica para el paciente. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 1: Resumen de las RA en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato u otro FAME en la población global de control.

(Remitirse al documento CDS 14, en la carpeta “Prescriptor información, inserto” de este trámite)

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de prolongación.

La población global de referencia comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio del esquema de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de prolongación sin enmascaramiento de los estudios. De los 4009 pacientes de esta población, 3577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3296, durante al menos 1 año; 2806, durante un mínimo de 2 años, y 1222, durante 3 años.

Infecciones

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 127 episodios por 100 años-paciente, frente a 112 episodios por 100 años-paciente en el grupo de placebo + FAME. En la población global de exposición, la tasa general de infección con el tocilizumab fue de 108 episodios por 100 años de exposición-paciente.

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de infecciones graves (bacterianas, víricas y fúngicas) con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 5,3 episodios por 100 años de exposición-paciente, en comparación con 3,9 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo de placebo + FAME. En el estudio de la monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del tocilizumab y de 1,5 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del MTX.

En la población global de exposición, la tasa general de infecciones graves fue de 4,7 episodios por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas — algunas con desenlace mortal— fueron las siguientes: neumonía, celulitis,



herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, septicemia y artritis bacteriana. También se han descrito casos de infecciones oportunistas.

Perforación gastrointestinal

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa general de perforación gastrointestinal con el tocilizumab fue de 0,26 episodios por 100 años-paciente. En la población global de exposición, la tasa general de perforaciones gastrointestinales fue de 0,28 episodios por 100 años-paciente. Los informes de perforaciones gastrointestinales con el tocilizumab las describieron principalmente como complicaciones de una diverticulitis como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal baja, fístula y absceso.

Reacciones a la infusión

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, se registraron eventos adversos asociados a la infusión (determinados eventos que tuvieron lugar durante la infusión o en las 24 horas posteriores a la misma) en el 6,9% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME y en el 5,1% de los que recibieron placebo + FAME. Los eventos notificados durante la infusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión arterial; los notificados en las 24 horas siguientes a la infusión consistieron en cefalea y reacciones cutáneas (exantema, urticaria). Estos eventos no limitaron el tratamiento.

La tasa de anafilaxia (observada en un total de 6/3.778 pacientes) fue varias veces mayor en el grupo de 4 mg/kg que en el grupo de 8 mg/kg. En 13 de los 3.778 pacientes (0,3%) tratados con tocilizumab en los ensayos clínicos comparativos y sin enmascaramiento, se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab que hicieron preciso suspender el tratamiento. Estas reacciones se observaron generalmente durante la segunda a la quinta infusión de tocilizumab.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración se determinó la presencia de anticuerpos anti-tocilizumab en 2.876 pacientes. Se detectaron anticuerpos en 46 de ellos (1,6%), 5 de los cuales sufrieron una reacción de hipersensibilidad médicamente importante que implicó la retirada. Treinta pacientes (1,1%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monoterapia: tocilizumab en comparación con adalimumab

En un estudio de 24 semanas con doble enmascaramiento y grupos paralelos (monoterapia con tocilizumab en dosis de 8 mg/Kg por vía i.v. cada 4 semanas [n = 162] en comparación con adalimumab en dosis de 40 mg por vía s.c. cada 2 semanas [n=162]), el perfil general de eventos adversos fue similar con el tocilizumab y con el adalimumab. La proporción de pacientes con eventos adversos graves estaba equilibrada en ambos grupos de tratamiento (11,7% con tocilizumab y 9,9% con adalimumab); los más frecuentes fueron las infecciones (3,1% en cada grupo). Ambos tratamientos del estudio indujeron el mismo tipo de cambios en las variables analíticas de valoración de la seguridad (disminución de la cifra de neutrófilos y plaquetas, aumento de la concentración de ALT, AST y lípidos), si bien la magnitud del cambio y la frecuencia de anomalías notables fue mayor con el tocilizumab que con el adalimumab. Cuatro (2,5%) pacientes del grupo del tocilizumab y 2 (1,2%) del grupo del adalimumab presentaron una disminución de la cifra de neutrófilos de grado 3 o 4 según los CTC (criterios terminológicos comunes referentes a los eventos adversos). Once (6,8%) pacientes del grupo del tocilizumab y 5 (3,1%) del grupo del adalimumab presentaron un aumento de la concentración de ALT de grado ≥ 2 según los CTC. La media del aumento de la concentración de colesterol LDL respecto al inicio del estudio fue de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) en el grupo del tocilizumab y de 0,19 mmol/l (7 mg/dL) en el grupo del adalimumab. La seguridad observada en el grupo del tocilizumab estaba en consonancia con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, y no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas (v. tabla 1) (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia).

Artritis idiopática juvenil poliarticular

El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab i.v.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab s.c. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab i.v. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab s.c. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la excepción de las RLI (v. tabla 1). La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab s.c. fue mayor que en los pacientes adultos con AR.

Infecciones



Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100 años-paciente. Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso \geq 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso \geq 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab s.c. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab i.v.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2%) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs.

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

Inmunogenicidad

Un paciente del grupo de peso <30 kg tratado con 10 mg/kg desarrolló anticuerpos contra el tocilizumab sin presentar una reacción de hipersensibilidad, y posteriormente abandonó el estudio.

Artritis idiopática juvenil sistémica

La seguridad del tocilizumab i.v. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron



tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido al empeoramiento de la enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR.

Infecciones

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente.

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

Inmunogenicidad

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

Alteraciones analíticas

Alteraciones hematológicas

Neutrófilos

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,4% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME, en comparación con $<0,1\%$ en los pacientes que recibieron placebo + FAME. Aproximadamente la mitad de los casos de CAN $<1 \times 10^9/L$ tuvieron lugar en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron casos de disminución hasta valores $<0,5 \times 10^9/L$ en el 0,3% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.4 Pruebas de laboratorio). No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de neutrófilos se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu l$ en el 1,7% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME tradicionales, en comparación con $<1\%$ de los pacientes que recibieron placebo + FAME tradicionales, sin eventos hemorrágicos asociados (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.4 Pruebas de laboratorio).

En la población global de referencia y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de plaquetas se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta $\square 50 \times 10^3 / \mu l$, sin eventos hemorrágicos asociados.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab presentaron una disminución del número de plaquetas hasta $\square 100 \times 10^3/\mu l$.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu l$ en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

Elevación de la concentración de enzimas hepáticas

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide

Administración i.v.:

Durante los ensayos comparativos de 6 semanas de duración, se observaron elevaciones transitorias de la concentración de ALT y AST más de 3 veces por encima del LSN en el 2,1% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab, en comparación con el 4,9% de los pacientes tratados con MTX, y en el 6,5% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo + FAME. La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (como el MTX) a la monoterapia con tocilizumab dio lugar a una mayor frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de la concentración de ALT y AST más de 5 veces superiores al LSN en el 0,7% de los pacientes que recibieron tocilizumab en monoterapia y en el 1,4% de los pacientes tratados con tocilizumab + FAME; en la mayoría de los casos se suspendió el tratamiento con tocilizumab (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.4 Pruebas de laboratorio). Estas elevaciones no se asociaron a ningún aumento clínicamente importante de la bilirrubina directa, ni tampoco a signos clínicos de hepatitis o de insuficiencia hepática. Durante el control analítico rutinario, la incidencia una concentración de bilirrubina indirecta por encima del LSN fue del 6,2% en los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en la población global de referencia.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de la concentración de ALT y AST se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y <1% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

Durante el control analítico rutinario en los ensayos comparativos de 6 meses, se observaron elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) en pacientes tratados con tocilizumab. Aproximadamente el 24% de los pacientes que recibieron tocilizumab en ensayos clínicos presentaron elevaciones mantenidas del colesterol total $>6,2$ mmol/L (240 mg/dl), y el 15% presentaron un aumento sostenido del colesterol LDL $\square 4,1$ mmol/L (160 mg/dl).

En la mayoría de los pacientes no aumentaron los índices aterogénicos, y las elevaciones del colesterol total respondieron al tratamiento con hipolipidemiantes.

En la población global de referencia y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab i.v. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab s.c. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de $>1,5$ veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los



pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de >1,5 veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, el patrón y la incidencia de las elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los datos del ensayo comparativo de 12 semanas.

Vía de administración:
Infusión intravenosa (i.v.).

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro producto biológico medicinal requiere del consentimiento del médico prescriptor.

Para pacientes adultos con AR, tocilizumab es administrado como una infusión i.v o una inyección s.c.

Para pacientes con AIJp o con AIJs, el tocilizumab se administra en infusión i.v. La formulación de tocilizumab i.v. debe diluirla un profesional sanitario con solución salina al 0,9% (m/v), aplicando una técnica aséptica.

Se recomienda que la infusión i.v. de tocilizumab tenga una duración de 1 hora.

Artritis reumatoide [formulaciones i.v. y s.c.]

Régimen de administración i.v.:

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 8 mg/kg, administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pesen >100 kg, no se recomienda administrar dosis >800 mg por infusión.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

La dosis recomendada de tocilizumab en los pacientes con AIJp es de:

- 10 mg/kg en los pacientes que pesen <30 kg,
- 8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥30 kg,



administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v. El cambio de la dosis sólo se basará en el cambio del peso del paciente a lo largo del tiempo. Tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

La dosis recomendada de tocilizumab en los pacientes con AIJs es de:

- 12 mg/kg en los pacientes que pesen <30 kg,
- 8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥30 kg,

administrados 1 vez cada 2 semanas en infusión i.v. El cambio de la dosis sólo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. Tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX.

Recomendaciones para modificar la dosis en la AIJp y la AIJs:

No se ha estudiado la reducción de la dosis de tocilizumab en los pacientes con AIJp y AIJs. Se recomienda interrumpir la administración de tocilizumab en caso de alteraciones analíticas en pacientes con AIJp o AIJs, de manera similar a lo que ya se ha señalado respecto a los pacientes con AR (v. también 2.4.4 Pruebas de laboratorio). Si fuera pertinente, se modificará la dosis del MTX o de otros medicamentos administrados concomitantemente o se suspenderá su administración, y se interrumpirá la administración de tocilizumab hasta que se haya evaluado la situación clínica. En la AIJp y la AIJs, la decisión de suspender el tratamiento con tocilizumab por una alteración analítica debe basarse en la evaluación médica de cada paciente.

Pautas posológicas especiales

Niños: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en niños con afecciones que no sean la AIJp o la AIJs. No se ha estudiado a niños menores de 2 años.

Ancianos: No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥65 años.

Insuficiencia renal: No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. No se ha estudiado el tocilizumab en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.



La salud
es de todos

Minsalud

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CDS 14.0 – Septiembre de 2017 y la información para prescribir versión CDS 14.0 – Septiembre de 2017.

3.6.9 SERALBUMIN 25%

Expediente : 19988543
Radicado : 20181138234 / 20181254242
Fecha : 11/12/2018
Interesado : Dentons Cárdenas & Cárdenas Abogados Propiedad Intelectual S.A.S
Fabricante : Grifols Therapeutics LLC

Composición:
Cada mL de solución inyectable contiene 0.25g de Albumina Humana (Plasma de Proteína Humana)

Forma farmacéutica:
Solución Inyectable intravenosa

Indicaciones:
Prevención y tratamiento del síndrome hipovolémico, hipoproteinemia con o sin edema, Puede ser útil en los siguientes eventos: Terapia para quemaduras, Síndrome de insuficiencia respiratoria en Adultos (ARDS), Derivación cardiopulmonar, Deficiencia hepática, Aguda, Enfermedad hemolítica neonatal, Secuestación de fluidos ricos en proteínas, resuspensión de eritrocitos, Nefrosis aguda, Diálisis renal.

Contraindicaciones:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al medicamento o en pacientes con antecedentes de reacción alérgica a la albúmina. Insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal o anemia severa y embarazo

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Generales: Los pacientes siempre deben ser vigilados cuidadosamente para evitar la posibilidad de una sobrecarga circulatoria. Seralbumin-25 es hiperoncótico; por consiguiente, en la presencia de deshidratación, deben administrarse flúidos adicionales conjuntamente con la albúmina o después.

En caso de hemorragia, la administración de albúmina debe complementarse con la transfusión de sangre íntegra para tratar la anemia asociada a la hemodilución.⁸ Al reducirse el volumen circulante de sangre, la hemodilución después de la administración de albúmina continúa durante varias horas.

En los pacientes con un volumen sanguíneo normal, la hemodilución dura por un período mucho más corto

El rápido aumento en la presión sanguínea que puede suceder luego de la administración de un coloide con actividad oncótica positiva, requiere observación cuidadosa para detectar y tratar los vasos sanguíneos seccionados que pueden no haber sangrado ante una presión sanguínea más baja

Seralbumin-25 está elaborado de plasma humano. Los productos elaborados de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, que pueden causar enfermedades. El riesgo de la transmisión de agentes infecciosos por medio de tales productos se ha reducido investigando la exposición previa de los donantes de plasma a ciertos virus, realizando análisis para detectar si el donante tiene ciertas infecciones víricas en ese momento e inactivando y/o eliminando ciertos virus. A pesar de estas medidas, estos productos aún pueden potencialmente transmitir enfermedades.

También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan estar presentes en estos productos. Las personas que reciben infusiones de sangre o de productos plasmáticos pueden desarrollar signos y/o síntomas de algunas infecciones víricas, en particular la hepatitis C. El médico o el proveedor de atención médica debe reportar a Talecris Biotherapeutics, Inc. [1-800-520-2807] TODAS las infecciones que crea que pueden haberse transmitido por este producto. El médico deberá discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de recetar o administrar el producto al paciente, Así como con cualquier solución proteínica hiperoncótica, que probablemente se tiene que administrar en

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grandes volúmenes, es posible la ocurrencia de hemólisis severa y deficiencia renal aguda como resultado del uso inadecuado de agua estéril para inyección, así como diluyente de Albúmina 25%. Los diluyentes aceptables incluyen Cloruro de Sodio al 0.9% o Dextrosa al 5% en agua. Las soluciones que han sido congeladas no deben usarse. No se use si la solución está turbia. No se empieza la administración si han pasado más de 4 horas después de que el envase ha sido penetrado. Los frascos parcialmente usados deben desecharse. Los frascos que están rajados o que han sido abiertos anteriormente o dañados no deben utilizarse porque puede haberse permitido la entrada de microorganismos. La albúmina (humana) 25%, FEU (Seralbumin-25) no contiene ningún conservante.

Reacciones adversas:

Son muy raras las reacciones adversas a la albúmina. Tales reacciones pueden ser alérgicas en naturaleza o debidas a altos niveles de proteína en el plasma por administración excesiva de albúmina. Las manifestaciones alérgicas incluyen urticaria, escalofríos, fiebre y cambios en la respiración, pulso y presión sanguínea.

Interacciones:

Seralbumin-25 es compatible con sangre íntegra, células rojas empacadas, así como con las soluciones estándar de carbohidratos y electrolitos para uso intravenoso. Sin embargo, no debe mezclarse con hidrolizados de proteína o soluciones de aminoácidos o las que contienen alcohol.

Vía de administración:

Seralbumin-25 debe administrarse por vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Seralbumin-25 debe administrarse por infusión intravenosa. Seralbumin-25 puede ser administrado ya sea sin diluir o diluido en Cloruro de Sodio al 0.9% o en Dextrosa al 5% en Agua. Si se requiere restricción de sodio, Seralbumin-25 debe ser solamente administrado sin diluir o diluido en una solución de carbohidrato libre de sodio tal como Dextrosa al 5% en Agua.

Un número de factores ajenos a nuestro control pueden reducir la eficacia de este producto y aún resultar en efectos adversos después de su uso. Estos factores incluyen almacenamiento y manejo impropio del producto una vez salido de nuestras manos, diagnóstico, dosificación, método de administración y diferencias biológicas de distintos pacientes. Por motivo de estos factores, es importante que

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



este producto sea adecuadamente almacenado y que las instrucciones para su uso sean cuidadosamente observadas.

Choque hipovolémico—Para el tratamiento del choque hipovolémico, el volumen administrado y la velocidad de la infusión deben adaptarse a la reacción del paciente individual.

Quemaduras—Después de una lesión por quemaduras (generalmente después de 24 horas), hay una correlación estrecha entre la cantidad de albúmina infundida y el aumento resultante en la presión osmótica coloide del plasma. El objetivo es el mantener la concentración de albúmina en el plasma alrededor de 2.5 ± 0.5 g por 100 mL con una presión oncótica del plasma de 20 mm Hg (equivalente a una concentración total de proteína en el plasma de 5.2 g por 100 mL).² Esto puede mejor obtenerse mediante la administración intravenosa de Seralbumin-25. La duración de la terapia la decide la pérdida de proteína por las áreas quemadas y por la orina. Además, la alimentación oral o parenteral con aminoácidos debe iniciarse porque la administración de albúmina a largo plazo no debería considerarse como una fuente de nutrición.

Hipoproteinemia con o sin edema—A menos que pueda corregirse la patología subclínica responsable de la hipoproteinemia, la administración intravenosa de Seralbumin-25 debe considerarse estrictamente sintomática o sustentadora (ver la sección Situaciones donde la administración de albúmina no se justifica²). La dosis normal diaria de albúmina para los adultos es de 50 a 75 g y para los niños 25 g. Los pacientes con hipoproteinemia severa que continúan perdiendo albúmina pueden requerir cantidades mayores. Como los pacientes hipoproteinémicos tienen por lo general volúmenes sanguíneos aproximadamente normales, la velocidad de la administración de Seralbumin-25 no debe exceder 2 mL por minuto, debido a que una inyección más rápida puede precipitar una sobrecarga circulatoria y edema pulmonar.

Terapia para quemaduras

No se ha establecido un régimen óptimo terapéutico, con relación a la administración de coloides, cristaloides y agua luego de quemaduras extensas. Durante las primeras 24 horas después de sufrir una lesión termal, se inyectan grandes volúmenes de cristaloides para restaurar el volumen agotado de fluido extracelular. Después de 24 horas, puede usarse Seralbumin-25 para mantener la presión osmótica coloide del plasma.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipoproteïnemia con o sin edema

Durante cirugía mayor, los pacientes pueden perder más de la mitad de su albúmina circulante con las complicaciones concomitantes de déficit oncótico.^{2,4,5} Una situación similar puede suscitarse en pacientes con septicemia o de cuidado intensivo. El tratamiento con Seralbumin-25 puede ser útil en tales casos.

Síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS) Este se caracteriza por la deficiente oxigenación ocasionada por el edema intersticial pulmonar que complica al choque y las condiciones posoperatorias. Cuando los síntomas clínicos son los de hipoproteïnemia con una sobrecarga del volumen líquido, Seralbumin-25 conjuntamente con un diurético pueden desempeñar un papel en la terapia.

Derivación cardiopulmonar con el relativo pequeño volumen inicial requerido en las bombas modernas, la dilución preoperatoria de la sangre usando albúmina y cristaloïdes ha demostrado ser segura y bien tolerada. Aunque no se ha definido el límite de seguridad dentro del cual puede rebajarse el hematócrito y la concentración de proteína del plasma, es práctica común el ajustar la albúmina y cristaloïdes del bombeo inicial para obtener un hematócrito de 20% y una concentración de albúmina en el plasma de 2.5 g por 100 mL en el paciente.

Enfermedad hemolítica neonatal: La administración de Seralbumin-25 puede ser indicada antes de la transfusión de intercambio, para enlazar la bilirrubina libre, disminuyendo por lo tanto el riesgo del kernicterus. Una dosis de 1 g/kg de peso corporal se administra alrededor de 1 hora antes de la transfusión de intercambio. Debe tenerse cuidado en los infantes hipervolémicos

Resuspensión de eritrocitos²

Puede requerirse albúmina para evitar hipoproteïnemia excesiva, durante ciertos tipos de transfusión de intercambio, o con el uso de grandes volúmenes de eritrocitos previamente congelados o lavados. Alrededor de 25 g de albúmina por litro de eritrocitos es lo usado comunmente, aún cuando los requisitos en hipoproteïnemia pre-existente o afección hepática pueden ser mayores. Seralbumin-25 se agrega a la suspensión isotónica de las células rojas lavadas inmediatamente antes de la transfusión.

Nefrosis aguda

Algunos pacientes pueden no responder a la terapia de esteroides o de ciclofosfamida. Los esteroides pueden hasta agravar el edema existente. En este

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



caso, un diurético de enlace y 100 mL de Seralbumin-25 repetido diariamente por 7 a 10 días pueden ser útiles para controlar el edema y el paciente puede entonces responder al tratamiento de esteroides.

Diálisis Renal

Aunque no constituye una parte del régimen regular de la diálisis renal, Seralbumin-25 puede ser útil en el tratamiento de choque o hipotensión en estos pacientes. El volumen usual administrado es aproximadamente de 100 mL, teniéndose especial cuidado de evitar la sobrecarga de líquido porque estos pacientes están frecuentemente sobrecargados de líquido y no pueden tolerar volúmenes substanciales de solución salina.

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. 2018012292 emitido mediante Acta No 12 de 2018, numeral 3.2.3.8 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 3052572 (Rev. 9/2014)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 0.25g de Albumina Humana (Plasma de Proteína Humana)

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:
Solución Inyectable intravenosa

Indicaciones:

Prevención y tratamiento del síndrome hipovolémico, hipoproteinemia con o sin edema, Puede ser útil en los siguientes eventos: Terapia para quemaduras, Síndrome de insuficiencia respiratoria en Adultos (ARDS), Derivación cardiopulmonar, Deficiencia hepática, Aguda, Enfermedad hemolítica neonatal, Secuestación de fluidos ricos en proteínas, resuspensión de eritrocitos, Nefrosis aguda, Diálisis renal.

Contraindicaciones:
Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o en pacientes con antecedentes de reacción alérgica a la albúmina. Insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal o anemia severa.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Generales: Los pacientes siempre deben ser vigilados cuidadosamente para evitar la posibilidad de una sobrecarga circulatoria. Seralbumin-25 es hiperoncótico; por consiguiente, en la presencia de deshidratación, deben administrarse flúidos adicionales conjuntamente con la albúmina o después.

En caso de hemorragia, la administración de albúmina debe complementarse con la transfusión de sangre íntegra para tratar la anemia asociada a la hemodilución.8 Al reducirse el volumen circulante de sangre, la hemodilución después de la administración de albúmina continúa durante varias horas.

En los pacientes con un volumen sanguíneo normal, la hemodilución dura por un período mucho más corto

El rápido aumento en la presión sanguínea que puede suceder luego de la administración de un coloide con actividad oncótica positiva, requiere observación cuidadosa para detectar y tratar los vasos sanguíneos seccionados que pueden no haber sangrado ante una presión sanguínea más baja

Seralbumin-25 está elaborado de plasma humano. Los productos elaborados de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, que pueden causar enfermedades. El riesgo de la transmisión de agentes infecciosos por medio de tales productos se ha reducido investigando la

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exposición previa de los donantes de plasma a ciertos virus, realizando análisis para detectar si el donante tiene ciertas infecciones víricas en ese momento e inactivando y/o eliminando ciertos virus. A pesar de estas medidas, estos productos aún pueden potencialmente transmitir enfermedades.

También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan estar presentes en estos productos. Las personas que reciben infusiones de sangre o de productos plasmáticos pueden desarrollar signos y/o síntomas de algunas infecciones víricas, en particular la hepatitis C. El médico o el proveedor de atención médica debe reportar a Talecris Biotherapeutics, Inc. [1-800-520-2807] TODAS las infecciones que crea que pueden haberse transmitido por este producto. El médico deberá discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de recetar o administrar el producto al paciente, Así como con cualquier solución proteínica hiperoncótica, que probablemente se tiene que administrar en grandes volúmenes, es posible la ocurrencia de hemólisis severa y deficiencia renal aguda como resultado del uso inadecuado de agua estéril para inyección, así como diluyente de Albúmina 25%. Los diluentes aceptables incluyen Cloruro de Sodio al 0.9% o Dextrosa al 5% en agua. Las soluciones que han sido congeladas no deben usarse. No se use si la solución está turbia. No se empiece la administración si han pasado más de 4 horas después de que el envase ha sido penetrado. Los frascos parcialmente usados deben desecharse. Los frascos que están rajados o que han sido abiertos anteriormente o dañados no deben utilizarse porque puede haberse permitido la entrada de microorganismos. La albúmina (humana) 25%, FEU (Seralbumin-25) no contiene ningún conservante.

Embarazo

Reacciones adversas:

Son muy raras las reacciones adversas a la albúmina. Tales reacciones pueden ser alérgicas en naturaleza o debidas a altos niveles de proteína en el plasma por administración excesiva de albúmina. Las manifestaciones alérgicas incluyen urticaria, escalofríos, fiebre y cambios en la respiración, pulso y presión sanguínea.

Interacciones:

Seralbumin-25 es compatible con sangre íntegra, células rojas empacadas, así como con las soluciones estándar de carbohidratos y electrólitos para uso

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intravenoso. Sin embargo, no debe mezclarse con hidrolizados de proteína o soluciones de aminoácidos o las que contienen alcohol.

Vía de administración:

Seralbumin-25 debe administrarse por vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Seralbumin-25 debe administrarse por infusión intravenosa. Seralbumin-25 puede ser administrado ya sea sin diluir o diluido en Cloruro de Sodio al 0.9% o en Dextrosa al 5% en Agua. Si se requiere restricción de sodio, Seralbumin-25 debe ser solamente administrado sin diluir o diluido en una solución de carbohidrato libre de sodio tal como Dextrosa al 5% en Agua.

Un número de factores ajenos a nuestro control pueden reducir la eficacia de este producto y aún resultar en efectos adversos después de su uso. Estos factores incluyen almacenamiento y manejo impropio del producto una vez salido de nuestras manos, diagnóstico, dosificación, método de administración y diferencias biológicas de distintos pacientes. Por motivo de estos factores, es importante que este producto sea adecuadamente almacenado y que las instrucciones para su uso sean cuidadosamente observadas.

Choque hipovolémico—Para el tratamiento del choque hipovolémico, el volumen administrado y la velocidad de la infusión deben adaptarse a la reacción del paciente individual.

Quemaduras—Después de una lesión por quemaduras (generalmente después de 24 horas), hay una correlación estrecha entre la cantidad de albúmina infundida y el aumento resultante en la presión osmótica coloide del plasma. El objetivo es el mantener la concentración de albúmina en el plasma alrededor de 2.5 ± 0.5 g por 100 mL con una presión oncótica del plasma de 20 mm Hg (equivalente a una concentración total de proteína en el plasma de 5.2 g por 100 mL).² Esto puede mejor obtenerse mediante la administración intravenosa de Seralbumin-25. La duración de la terapia la decide la pérdida de proteína por las áreas quemadas y por la orina. Además, la alimentación oral o parenteral con aminoácidos debe iniciarse porque la administración de albúmina a largo plazo no debería considerarse como una fuente de nutrición.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipoproteinemia con o sin edema—A menos que pueda corregirse la patología subclínica responsable de la hipoproteinemia, la administración intravenosa de Seralbumin-25 debe considerarse estrictamente sintomática o sustentadora. La dosis normal diaria de albúmina para los adultos es de 50 a 75 g y para los niños 25 g. Los pacientes con hipoproteinemia severa que continúan perdiendo albúmina pueden requerir cantidades mayores. Como los pacientes hipoproteinémicos tienen por lo general volúmenes sanguíneos aproximadamente normales, la velocidad de la administración de Seralbumin-25 no debe exceder 2 mL por minuto, debido a que una inyección más rápida puede precipitar una sobrecarga circulatoria y edema pulmonar.

Terapia para quemaduras

No se ha establecido un régimen óptimo terapéutico, con relación a la administración de coloides, cristaloides y agua luego de quemaduras extensas. Durante las primeras 24 horas después de sufrir una lesión termal, se inyectan grandes volúmenes de cristaloides para restaurar el volumen agotado de fluido extracelular. Después de 24 horas, puede usarse Seralbumin-25 para mantener la presión osmótica coloide del plasma.

Hipoproteinemia con o sin edema

Durante cirugía mayor, los pacientes pueden perder más de la mitad de su albúmina circulante con las complicaciones concomitantes de déficit oncótico.^{2,4,5} Una situación similar puede suscitarse en pacientes con septicemia o de cuidado intensivo. El tratamiento con Seralbumin-25 puede ser útil en tales casos.

Síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS) Este se caracteriza por la deficiente oxigenación ocasionada por el edema intersticial pulmonar que complica al choque y las condiciones posoperatorias. Cuando los síntomas clínicos son los de hipoproteinemia con una sobrecarga del volumen líquido, Seralbumin-25 conjuntamente con un diurético pueden desempeñar un papel en la terapia.

Derivación cardiopulmonar con el relativo pequeño volumen inicial requerido en las bombas modernas, la dilución preoperatoria de la sangre usando albúmina y cristaloides ha demostrado ser segura y bien tolerada. Aunque no se ha definido el límite de seguridad dentro del cual puede rebajarse el hematócrito y la concentración de proteína del plasma, es práctica común el



ajustar la albúmina y cristaloides del bombeo inicial para obtener un hematócrito de 20% y una concentración de albúmina en el plasma de 2.5 g por 100 mL en el paciente.

Enfermedad hemolítica neonatal: La administración de Seralbumin-25 puede ser indicada antes de la transfusión de intercambio, para enlazar la bilirrubina libre, disminuyendo por lo tanto el riesgo del kernicterus. Una dosis de 1 g/kg de peso corporal se administra alrededor de 1 hora antes de la transfusión de intercambio. Debe tenerse cuidado en los infantes hipervolémicos

Resuspensión de eritrocitos²

Puede requerirse albúmina para evitar hipoproteinemia excesiva, durante ciertos tipos de transfusión de intercambio, o con el uso de grandes volúmenes de eritrocitos previamente congelados o lavados. Alrededor de 25 g de albúmina por litro de eritrocitos es lo usado comunmente, aún cuando los requisitos en hipoproteinemia pre-existente o afección hepática pueden ser mayores. Seralbumin-25 se agrega a la suspensión isotónica de las células rojas lavadas inmediatamente antes de la transfusión.

Nefrosis aguda

Algunos pacientes pueden no responder a la terapia de esteroides o de ciclofosfamida. Los esteroides pueden hasta agravar el edema existente. En este caso, un diurético de enlace y 100 mL de Seralbumin-25 repetido diariamente por 7 a 10 días pueden ser útiles para controlar el edema y el paciente puede entonces responder al tratamiento de esteroides.

Diálisis Renal

Aunque no constituye una parte del régimen regular de la diálisis renal, Seralbumin-25 puede ser útil en el tratamiento de choque o hipotensión en estos pacientes. El volumen usual administrado es aproximadamente de 100 mL, teniéndose especial cuidado de evitar la sobrecarga de líquido porque estos pacientes están frecuentemente sobrecargados de líquido y no pueden tolerar volúmenes substanciales de solución salina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, el inserto debe ajustarse al presente concepto en el sentido de retirar embarazo de contraindicaciones e incluir en precauciones y advertencias.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, de acuerdo con información allegada se considera que los datos y documentación entregada dan respuesta a lo solicitado.

**3.6.10 FEIBA 500 U /20mL
FEIBA 1000 U /20mL**

Expediente : 226747
Radicado : 20181102487 / 20181230650 / 20181245343
Fecha : 08/11/2018
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
Fabricante : Baxter AG

Composición:

Cada mL contiene 25U de proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del factor VIII

Cada mL contiene 50U de proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del factor VIII

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias y en intervenciones quirúrgicas en: pacientes con hemofilia tipo a con inhibidor del factor viii. Pacientes con hemofilia tipo b con inhibidor del factor ix, también es usado en combinación con concentrado del factor viii en un tratamiento a largo plazo para conseguir la eliminación completa y permanente del concentrado del factor viii, como pacientes sin inhibidor. Además puede utilizarse en el tratamiento de no hemofílicos con inhibidores adquiridos de los factores viii, xi y xii, en caso de hemorragias graves o con peligro para la vida. En un caso ha sido utilizado con éxito con un paciente con la enfermedad de von Willbrand y con inhibidor.

Contraindicaciones:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Según las alternativas terapéuticas las contraindicaciones deberían considerarse absolutas o relativas. En las siguientes situaciones, el producto debería administrarse únicamente cuando no cabe esperar una respuesta al tratamiento con el factor de coagulación en déficit, como por ejemplo debido a un título de inhibidor muy alto: Coagulación intravascular diseminada (CID). Infarto del miocardio, trombosis y/o embolismo agudos. Contraindicado en daño hepático. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Las reacciones alérgicas y anafilácticas imponen la interrupción inmediata de la inyección o infusión. Las reacciones menos graves pueden dominarse mediante antihistamínicos. Ante una reacción grave, aplicar las medidas anti-shock actuales. Embarazo y lactancia. Su médico decidirá si es posible utilizar FEIBA® durante el embarazo y la lactancia. Debido al mayor riesgo de trombosis durante el embarazo, FEIBA® se debe administrar solamente bajo cuidadosa supervisión médica y sólo si es claramente indicado.

Hable con su médico antes de usar FEIBA®, debido a que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, al igual que con todos los productos derivados del plasma humano administrados por vía intravenosa. Para poder reconocer una reacción alérgica lo más pronto posible, usted debe familiarizarse con los primeros síntomas de una reacción de alérgica como:

- eritema (enrojecimiento de la piel)
- reacción cutánea
- formación de ronchas en la piel (exantema/urticaria)
- picor en todo el cuerpo
- hinchazón de labios y lengua
- dificultades para respirar/disnea
- opresión en el pecho
- malestar general
- mareo
- disminución repentina de la presión sanguínea

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad a productos derivados del plasma humano incluyen letargo e inquietud.

Si detecta uno o más de los síntomas anteriores, detenga de inmediato la infusión y póngase en contacto inmediatamente con su médico. Los síntomas descritos pueden



ser los primeros signos de un choque anafiláctico. Los síntomas graves pueden requerir tratamiento médico de emergencia.

Su médico sólo volverá a emplear FEIBA® en pacientes con presunta hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes, después de haber evaluado cuidadosamente el beneficio esperado en comparación con el riesgo de una nueva exposición y/o la ausencia de reacción con otra posible terapia preventiva o con el uso de agentes terapéuticos alternativos.

– si usted sufre cambios en la presión sanguínea o en la frecuencia cardíaca, dificultades para respirar, tos o dolor en el pecho, detenga de inmediato la infusión y póngase en contacto con su médico. Su médico procederá con el diagnóstico y las medidas terapéuticas más adecuadas.

– en pacientes con hemofilia e inhibidores o con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación. En tratamiento con FEIBA®, estos pacientes pueden presentar simultáneamente un aumento de la tendencia al sangrado y un mayor riesgo de trombosis.

Se han documentado episodios trombóticos y tromboembólicos, lo que incluye la coagulación intravascular diseminada (DIC), trombosis venosa, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en el curso del tratamiento con FEIBA®. El tratamiento concomitante con Factor VIIa recombinante puede tener un riesgo mayor de desarrollar eventos trombóticos. El riesgo de eventos trombóticos o tromboembólicos puede aumentar en caso de administración de dosis altas de FEIBA®.

No se han informado de casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los estudios clínicos de FEIBA. Se notificaron casos de MAT en un ensayo clínico con emicizumab en el cual los sujetos recibieron FEIBA como parte de un régimen de tratamiento para la hemorragia por disrupción (véanse <las secciones pertinentes en la etiqueta local de emicizumab>; véase también Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017; 377: 809-818). No se han establecido la seguridad o la eficacia de FEIBA en la hemorragia por disrupción en pacientes que reciben emicizumab. Deberán tomarse en consideración los beneficios y riesgos si es preciso usar FEIBA en pacientes que reciben profilaxis con emicizumab. Si se considera que el tratamiento con FEIBA es necesario para los

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que reciben emicizumab, estos deberán ser monitoreados estrechamente por sus médicos.

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones, y el análisis de cada donación y mezcla de plasmas para detectar posibles virus o infecciones. Los fabricantes de estos productos incluyen además una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (VHA). Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos cuyo sistema inmune esté debilitado o que padezcan algún tipo de anemia (p.ej., enfermedad de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere vacunarse contra la hepatitis A y B si se le administran productos para el inhibidor del Factor VIII derivados del plasma humano de forma regular o repetida. Tras la administración de dosis altas de FEIBA®, el aumento temporal de los antígenos de superficie de la hepatitis B transferidos pasivamente puede dar lugar a una interpretación errónea de resultados positivos en las pruebas serológicas.

FEIBA contiene isohemaglutininas de los grupos sanguíneos (anti-A y anti-B). La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos como, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos contra los eritrocitos, como la prueba de la antiglobulina (prueba de Coombs). Se recomienda que, cada vez que se le administre una dosis de FEIBA®, se deje

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

No siempre se presentan efectos secundarios.

Durante seguimiento post-comercialización o ensayos clínicos se han generado informes sobre los siguientes efectos adversos:

Trastornos en la sangre y en el sistema linfático:

Coagulación intravascular diseminada (CID), aumento en los títulos de inhibidores.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones por hipersensibilidad hasta producirse shock (anafilaxis), reacciones alérgicas y urticaria en todo el cuerpo (urticaria).

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de adormecimiento en las extremidades (hipoestesia), sensación anormal o reducida (parestesia), derrame (derrame trombótico, derrame embólico), dolor de cabeza, sueño (somnia), mareo, alteración del sentido del gusto (disgeusia).

Trastornos cardiacos: Ataque al corazón (infarto cardiaco), palpitaciones (taquicardia)

Trastornos vasculares: Formación de coágulos sanguíneos con flujo rápido hacia los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos), caída en la presión sanguínea (hipotensión), aumento de la presión sanguínea (hipertensión), eritemas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Obstrucción de la arteria pulmonar (embolia pulmonar), constricción de las vías respiratorias (broncoespasmos), sibilancias, tos, dificultad para respirar (disnea) Trastornos gastrointestinales: vómito, diarrea, malestar abdominal, sensación de mareo (nausea)

Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo: Sensación de adormecimiento en la cara, inflamación de la cara, lengua y labios (angioedema), urticaria en todo el cuerpo (urticaria), comezón (prurito), sarpullido. Trastornos generales y dolencias en el sitio de inyección: Dolor en el sitio de inyección, malestar general, sensación de calor, escalofríos, fiebre, dolor en el pecho, malestar en el pecho.

Investigaciones: Caída o disminución en la presión sanguínea.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una infusión o una inyección intravenosa rápida pueden ocasionar un dolor punzante y una sensación de adormecimiento en la cara y en las extremidades, así como una disminución en la presión sanguínea.

Se han presentado casos de infarto al miocardio después de administrar dosis superiores a la dosis diaria máxima, después de la aplicación prolongada y/o la presencia de factores de riesgo de tromboembolia.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin prescripción.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados sobre el uso simultáneo o consecutivo de FEIBA® y Factor VIIa recombinante, o agentes antifibrinolíticos o emicizumab. Debe evaluarse la posibilidad de eventos trombóticos al usar antifibrinolíticos sistémicos como el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico durante el tratamiento con FEIBA®. Por tanto, no deben usarse antifibrinolíticos durante aproximadamente 6 a 12 horas tras la administración de FEIBA®.

Según los datos in vitro disponibles y las observaciones clínicas, no puede excluirse una potencial interacción entre medicamentos en casos de uso concomitante de rFVIIa, potencialmente causando un evento tromboembólico. Al igual que con todos los factores de la coagulación, FEIBA® no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de su aplicación, dado que esto podría afectar a la eficacia y seguridad del producto. Si usted recibe otros medicamentos a través del mismo acceso venoso, se debe lavar dicho acceso con suero salino fisiológico antes y después de la administración de FEIBA®.

La experiencia clínica de un ensayo clínico con emicizumab sugiere que puede haber interacciones potenciales con el emicizumab cuando se usa FEIBA como parte de un régimen de tratamiento para la hemorragia por disrupción. Véase también Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017; 377: 809-818).

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad del trastorno hemostático, de la localización y de la extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. La frecuencia y la dosis a administrar deben guiarse siempre por la eficacia clínica en cada caso individual.

Como guía general, se recomienda una dosis de 50 a 100 U de FEIBA® por kg de peso corporal, sin exceder una dosis individual de 100 U/kg de peso corporal y una dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal a menos que la gravedad del sangrado justifique y avale el uso de dosis más altas.

La respuesta a un agente de desvío del inhibidor puede variar debido a factores específicos del paciente, además de que en una situación de sangrado específica los pacientes con respuesta insuficiente a un agente podrían responder a otro. En caso de respuesta insuficiente a un agente de desvío del inhibidor, deberá evaluarse el uso de otro agente.

Uso pediátrico (niños) La experiencia en niños menores de 6 años es limitada; se debe adaptar el mismo régimen posológico que en adultos a la situación clínica del niño.

1) Hemorragias espontáneas

Hemorragias en articulaciones, músculos y tejidos blandos

Para hemorragias leves a moderadas se recomienda una dosis de 50 a 75 U/kg de peso corporal cada 12 horas. El tratamiento debe continuar hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica, tales como una disminución del dolor, reducción de la tumefacción o movilización de la articulación.

En hemorragias graves musculares y de tejidos blandos, como hemorragias retroperitoneales, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal cada 12 horas.

Hemorragias en membranas mucosas

Se recomienda una dosis de 50 U/kg cada 6 horas, bajo estricta vigilancia del paciente (control visual del sangrado, repetición de la medición del hematocrito). Si la hemorragia no se detiene, se puede aumentar la dosis a 100 U/kg de peso corporal. No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras hemorragias severas

En el caso de hemorragias severas como, por ejemplo, del sistema nervioso central, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal cada 12 horas. En ciertos casos individuales, también se puede administrar FEIBA® cada 6 horas, hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica. (¡No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal!)

2) Cirugía

En intervenciones quirúrgicas, puede administrarse preoperatoriamente una dosis inicial de 100 U/kg de peso corporal, administrándose una dosis adicional de 50 a 100 U/kg de peso corporal después de 6 a 12 horas. Como dosis de mantenimiento postoperatorio, se puede administrar una dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal en intervalos de 6 a 12 horas; la dosificación, los intervalos entre dosis y la duración del tratamiento peri- y postoperatorio deberán regirse por el tipo de intervención quirúrgica, el estado general del paciente y la eficacia clínica de cada caso individual. (¡No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal!).

3) Profilaxis en pacientes con hemofilia A e inhibidores

– Profilaxis del sangrado en pacientes con alto título de inhibidores y con hemorragias frecuentes en quienes la ITI (inducción de la tolerancia inmune) ha fracasado o no se considera:

Se recomienda una dosis de 70 a 100 U/kg de peso corporal cada dos días. Esta dosis se puede aumentar hasta 100 U/kg de peso corporal cada día si el paciente continúa sangrando, o se puede reducir gradualmente.

– Profilaxis del sangrado en pacientes con alto título de inhibidores sometidos a inducción de la tolerancia inmune (ITI):

Se puede administrar FEIBA® simultáneamente con concentrados de factor VIII, en un rango de dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal, dos veces al día, hasta que el inhibidor del factor VIII se hay reducido a $< 2 \text{ B.U.}^*$ 1 Unidad Bethesda se define como la cantidad de anticuerpos que inhibirá al 50% de la actividad del FVIII del plasma humano tras la incubación durante 2 horas a 37°C

4) Uso de FEIBA® en grupos de pacientes especiales

FEIBA® también se usó en combinación con concentrado de factor VIII en el tratamiento a largo plazo para lograr la eliminación completa y permanente del inhibidor del factor VIII.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monitoreo

En caso de respuesta inadecuada al tratamiento con el producto, se recomienda realizar un recuento plaquetario, dado que se considera necesario un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas para que el tratamiento con el producto sea eficaz. Debido a su complejo mecanismo de acción, no está disponible el monitoreo directo del ingrediente activo.

Las pruebas de coagulación como el tiempo de coagulación total (TCT), el tromboelastograma (TEG, valor de r) y la TTPa sólo muestran un breve resumen y no tienen necesariamente una correlación con la eficacia clínica. Por esta razón, estos valores sólo tienen un valor reducido en el monitoreo de la terapia con FEIBA®.

Forma de administración

FEIBA® se debe administrar lentamente (no más de 2 U de FEIBA®/kg de peso corporal por minuto) por vía intravenosa. FEIBA® sólo debe reconstituirse antes de su administración. Luego, la solución debe usarse inmediatamente (el producto no contiene conservantes). No debe emplear soluciones turbias o con precipitados. La eliminación de todo medicamento no utilizado y de los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

Monitoreo de la terapia

No se deben exceder dosis individuales de 100 U/kg de peso corporal y dosis diarias de 200 U/kg de peso corporal. Los pacientes a quienes se les administre una dosis de 100 U/kg de peso corporal o más deben ser vigilados estrechamente, especialmente en lo que respecta al desarrollo de CID o a la presencia de síntomas de isquemia coronaria aguda y por síntomas de otros eventos trombóticos o tromboembólicos. FEIBA® sólo debe administrarse a dosis altas cuando sea absolutamente necesario para detener la hemorragia.

En caso de cambios clínicamente significativos en la presión sanguínea o en la frecuencia cardíaca, de dificultades para respirar, tos o dolor en el pecho, se debe suspender la infusión de inmediato y proceder a tomar las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas. Los parámetros de laboratorio indicativos de una CID son: reducción de los valores de fibrinógeno, disminución del recuento plaquetario y/o presencia de productos de degradación de fibrina/fibrinógeno. Otros indicadores de CID incluyen tiempos de trombina, de protrombina o de TTPa significativamente prolongados. En pacientes hemofílicos con inhibidores o en pacientes con inhibidores

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adquiridos a los factores VIII, IX y/o XI, el TTPa se prolonga por la enfermedad subyacente. La administración de FEIBA® a pacientes con inhibidores podría generar un aumento anamnésico inicial de los niveles de inhibidores. Si la administración de FEIBA® continúa, los inhibidores quizás disminuyan con el tiempo. Los datos publicados y clínicos indican que no se reduce la eficacia de FEIBA®. Los pacientes hemofílicos con inhibidores o los pacientes con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación pueden presentar una mayor tendencia a sangrar así como un mayor riesgo de trombosis mientras son tratados con FEIBA®.

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. 2018010791 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.2.3.6 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018.
- IPP Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018.
- Información sucinta Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene 25U de proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del factor VIII

Cada mL contiene 50U de proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del factor VIII

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias y en intervenciones quirúrgicas en: pacientes con hemofilia tipo a con inhibidor del factor VIII. Pacientes con hemofilia tipo b con inhibidor del factor IX, también es usado en combinación con concentrado del factor VIII en un tratamiento a largo plazo para conseguir la eliminación completa y permanente del concentrado del factor VIII, como pacientes sin inhibidor. Además puede utilizarse en el tratamiento de no hemofílicos con inhibidores adquiridos de los factores VIII, XI y XII, en caso de hemorragias graves o con peligro para la vida. En un caso ha sido utilizado con éxito con un paciente con la enfermedad de von Willbrand y con inhibidor.

Contraindicaciones:

Según las alternativas terapéuticas las contraindicaciones deberían considerarse absolutas o relativas. En las siguientes situaciones, el producto debería administrarse únicamente cuando no cabe esperar una respuesta al tratamiento con el factor de coagulación en déficit, como por ejemplo debido a un título de inhibidor muy alto: Coagulación intravascular diseminada (CID). Infarto del miocardio, trombosis y/o embolismo agudos. Contraindicado en daño hepático. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Las reacciones alérgicas y anafilácticas imponen la interrupción inmediata de la inyección o infusión. Las reacciones menos graves pueden dominarse mediante antihistamínicos. Ante una reacción grave, aplicar las medidas anti-shock actuales. Embarazo y lactancia. Su médico decidirá si es posible utilizar FEIBA® durante el embarazo y la lactancia. Debido al mayor riesgo de trombosis durante el embarazo, FEIBA® se debe administrar solamente bajo cuidadosa supervisión médica y sólo si es claramente indicado.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hable con su médico antes de usar FEIBA®, debido a que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, al igual que con todos los productos derivados del plasma humano administrados por vía intravenosa. Para poder reconocer una reacción alérgica lo más pronto posible, usted debe familiarizarse con los primeros síntomas de una reacción de alérgica como:

- eritema (enrojecimiento de la piel)**
- reacción cutánea**
- formación de ronchas en la piel (exantema/urticaria)**
- picor en todo el cuerpo**
- hinchazón de labios y lengua**
- dificultades para respirar/disnea**
- opresión en el pecho**
- malestar general**
- mareo**
- disminución repentina de la presión sanguínea**

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad a productos derivados del plasma humano incluyen letargo e inquietud.

Si detecta uno o más de los síntomas anteriores, detenga de inmediato la infusión y póngase en contacto inmediatamente con su médico. Los síntomas descritos pueden ser los primeros signos de un choque anafiláctico. Los síntomas graves pueden requerir tratamiento médico de emergencia.

Su médico sólo volverá a emplear FEIBA® en pacientes con presunta hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes, después de haber evaluado cuidadosamente el beneficio esperado en comparación con el riesgo de una nueva exposición y/o la ausencia de reacción con otra posible terapia preventiva o con el uso de agentes terapéuticos alternativos.

– si usted sufre cambios en la presión sanguínea o en la frecuencia cardiaca, dificultades para respirar, tos o dolor en el pecho, detenga de inmediato la infusión y póngase en contacto con su médico. Su médico procederá con el diagnóstico y las medidas terapéuticas más adecuadas.

– en pacientes con hemofilia e inhibidores o con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación. En tratamiento con FEIBA®, estos pacientes pueden presentar simultáneamente un aumento de la tendencia al sangrado y un mayor riesgo de trombosis.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han documentado episodios trombóticos y tromboembólicos, lo que incluye la coagulación intravascular diseminada (DIC), trombosis venosa, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en el curso del tratamiento con FEIBA®. El tratamiento concomitante con Factor VIIa recombinante puede tener un riesgo mayor de desarrollar eventos trombóticos. El riesgo de eventos trombóticos o tromboembólicos puede aumentar en caso de administración de dosis altas de FEIBA®.

No se han informado de casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los estudios clínicos de FEIBA. Se notificaron casos de MAT en un ensayo clínico con emicizumab en el cual los sujetos recibieron FEIBA como parte de un régimen de tratamiento para la hemorragia por disrupción (véanse <las secciones pertinentes en la etiqueta local de emicizumab>; véase también Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017; 377: 809-818). No se han establecido la seguridad o la eficacia de FEIBA en la hemorragia por disrupción en pacientes que reciben emicizumab. Deberán tomarse en consideración los beneficios y riesgos si es preciso usar FEIBA en pacientes que reciben profilaxis con emicizumab. Si se considera que el tratamiento con FEIBA es necesario para los pacientes que reciben emicizumab, estos deberán ser monitoreados estrechamente por sus médicos.

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones, y el análisis de cada donación y mezcla de plasmas para detectar posibles virus o infecciones. Los fabricantes de estos productos incluyen además una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus no encapsulado de la

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepatitis A (VHA). Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos cuyo sistema inmune esté debilitado o que padezcan algún tipo de anemia (p.ej., enfermedad de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere vacunarse contra la hepatitis A y B si se le administran productos para el inhibidor del Factor VIII derivados del plasma humano de forma regular o repetida. Tras la administración de dosis altas de FEIBA®, el aumento temporal de los antígenos de superficie de la hepatitis B transferidos pasivamente puede dar lugar a una interpretación errónea de resultados positivos en las pruebas serológicas.

FEIBA contiene isohemaglutininas de los grupos sanguíneos (anti-A y anti-B). La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos como, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos contra los eritrocitos, como la prueba de la antiglobulina (prueba de Coombs). Se recomienda que, cada vez que se le administre una dosis de FEIBA®, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

No siempre se presentan efectos secundarios.

Durante seguimiento post-comercialización o ensayos clínicos se han generado informes sobre los siguientes efectos adversos:

Trastornos en la sangre y en el sistema linfático:

Coagulación intravascular diseminada (CID), aumento en los títulos de inhibidores.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones por hipersensibilidad hasta producirse shock (anafilaxis), reacciones alérgicas y urticaria en todo el cuerpo (urticaria).

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de adormecimiento en las extremidades (hipoestesia), sensación anormal o reducida (parestesia), derrame (derrame trombótico, derrame embólico), dolor de cabeza, sueño (somnia), mareo, alteración del sentido del gusto (disgeusia).

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardiacos: Ataque al corazón (infarto cardiaco), palpitaciones (taquicardia)

Trastornos vasculares: Formación de coágulos sanguíneos con flujo rápido hacia los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos), caída en la presión sanguínea (hipotensión), aumento de la presión sanguínea (hipertensión), eritemas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Obstrucción de la arteria pulmonar (embolia pulmonar), constricción de las vías respiratorias (broncoespasmos), sibilancias, tos, dificultad para respirar (disnea) Trastornos gastrointestinales: vómito, diarrea, malestar abdominal, sensación de mareo (nausea)

Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo: Sensación de adormecimiento en la cara, inflamación de la cara, lengua y labios (angioedema), urticaria en todo el cuerpo (urticaria), comezón (prurito), sarpullido. Trastornos generales y dolencias en el sitio de inyección: Dolor en el sitio de inyección, malestar general, sensación de calor, escalofríos, fiebre, dolor en el pecho, malestar en el pecho.

Investigaciones: Caída o disminución en la presión sanguínea.

Una infusión o una inyección intravenosa rápida pueden ocasionar un dolor punzante y una sensación de adormecimiento en la cara y en las extremidades, así como una disminución en la presión sanguínea.

Se han presentado casos de infarto al miocardio después de administrar dosis superiores a la dosis diaria máxima, después de la aplicación prolongada y/o la presencia de factores de riesgo de tromboembolia.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin prescripción.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados sobre el uso simultáneo o consecutivo de FEIBA® y Factor VIIa recombinante, o agentes antifibrinolíticos o emicizumab. Debe evaluarse la posibilidad de eventos

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trombóticos al usar antifibrinolíticos sistémicos como el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico durante el tratamiento con FEIBA®. Por tanto, no deben usarse antifibrinolíticos durante aproximadamente 6 a 12 horas tras la administración de FEIBA®.

Según los datos in vitro disponibles y las observaciones clínicas, no puede excluirse una potencial interacción entre medicamentos en casos de uso concomitante de rFVIIa, potencialmente causando un evento tromboembólico. Al igual que con todos los factores de la coagulación, FEIBA® no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de su aplicación, dado que esto podría afectar a la eficacia y seguridad del producto. Si usted recibe otros medicamentos a través del mismo acceso venoso, se debe lavar dicho acceso con suero salino fisiológico antes y después de la administración de FEIBA®.

La experiencia clínica de un ensayo clínico con emicizumab sugiere que puede haber interacciones potenciales con el emicizumab cuando se usa FEIBA como parte de un régimen de tratamiento para la hemorragia por disrupción. Véase también Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017; 377: 809-818).

**Vía de administración:
Intravenosa**

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad del trastorno hemostático, de la localización y de la extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. La frecuencia y la dosis a administrar deben guiarse siempre por la eficacia clínica en cada caso individual.

Como guía general, se recomienda una dosis de 50 a 100 U de FEIBA® por kg de peso corporal, sin exceder una dosis individual de 100 U/kg de peso corporal y una dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal a menos que la gravedad del sangrado justifique y avale el uso de dosis más altas.

La respuesta a un agente de desvío del inhibidor puede variar debido a factores específicos del paciente, además de que en una situación de sangrado específica los pacientes con respuesta insuficiente a un agente podrían

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



responder a otro. En caso de respuesta insuficiente a un agente de desvío del inhibidor, deberá evaluarse el uso de otro agente.

Uso pediátrico (niños) La experiencia en niños menores de 6 años es limitada; se debe adaptar el mismo régimen posológico que en adultos a la situación clínica del niño.

1) Hemorragias espontáneas

Hemorragias en articulaciones, músculos y tejidos blandos

Para hemorragias leves a moderadas se recomienda una dosis de 50 a 75 U/kg de peso corporal cada 12 horas. El tratamiento debe continuar hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica, tales como una disminución del dolor, reducción de la tumefacción o movilización de la articulación.

En hemorragias graves musculares y de tejidos blandos, como hemorragias retroperitoneales, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal cada 12 horas.

Hemorragias en membranas mucosas

Se recomienda una dosis de 50 U/kg cada 6 horas, bajo estricta vigilancia del paciente (control visual del sangrado, repetición de la medición del hematocrito). Si la hemorragia no se detiene, se puede aumentar la dosis a 100 U/kg de peso corporal. No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal.

Otras hemorragias severas

En el caso de hemorragias severas como, por ejemplo, del sistema nervioso central, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal cada 12 horas. En ciertos casos individuales, también se puede administrar FEIBA® cada 6 horas, hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica. (¡No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal!)

2) Cirugía

En intervenciones quirúrgicas, puede administrarse preoperatoriamente una dosis inicial de 100 U/kg de peso corporal, administrándose una dosis adicional de 50 a 100 U/kg de peso corporal después de 6 a 12 horas. Como dosis de mantenimiento postoperatorio, se puede administrar una dosis de 50 a 100 U/kg

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de peso corporal en intervalos de 6 a 12 horas; la dosificación, los intervalos entre dosis y la duración del tratamiento peri- y postoperatorio deberán registrarse por el tipo de intervención quirúrgica, el estado general del paciente y la eficacia clínica de cada caso individual. (¡No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal!).

3) Profilaxis en pacientes con hemofilia A e inhibidores

– Profilaxis del sangrado en pacientes con alto título de inhibidores y con hemorragias frecuentes en quienes la ITI (inducción de la tolerancia inmune) ha fracasado o no se considera:

Se recomienda una dosis de 70 a 100 U/kg de peso corporal cada dos días. Esta dosis se puede aumentar hasta 100 U/kg de peso corporal cada día si el paciente continúa sangrando, o se puede reducir gradualmente.

– Profilaxis del sangrado en pacientes con alto título de inhibidores sometidos a inducción de la tolerancia inmune (ITI):

Se puede administrar FEIBA® simultáneamente con concentrados de factor VIII, en un rango de dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal, dos veces al día, hasta que el inhibidor del factor VIII se hay reducido a < 2 B.U.* 1 Unidad Bethesda se define como la cantidad de anticuerpos que inhibirá al 50% de la actividad del FVIII del plasma humano tras la incubación durante 2 horas a 37°C

4) Uso de FEIBA® en grupos de pacientes especiales

FEIBA® también se usó en combinación con concentrado de factor VIII en el tratamiento a largo plazo para lograr la eliminación completa y permanente del inhibidor del factor VIII.

Monitoreo

En caso de respuesta inadecuada al tratamiento con el producto, se recomienda realizar un recuento plaquetario, dado que se considera necesario un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas para que el tratamiento con el producto sea eficaz. Debido a su complejo mecanismo de acción, no está disponible el monitoreo directo del ingrediente activo.

Las pruebas de coagulación como el tiempo de coagulación total (TCT), el tromboelastograma (TEG, valor de r) y la TTPa sólo muestran un breve resumen y no tienen necesariamente una correlación con la eficacia clínica. Por esta



razón, estos valores sólo tienen un valor reducido en el monitoreo de la terapia con FEIBA®.

Forma de administración

FEIBA® se debe administrar lentamente (no más de 2 U de FEIBA®/kg de peso corporal por minuto) por vía intravenosa. FEIBA® sólo debe reconstituirse antes de su administración. Luego, la solución debe usarse inmediatamente (el producto no contiene conservantes). No debe emplear soluciones turbias o con precipitados. La eliminación de todo medicamento no utilizado y de los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

Monitoreo de la terapia

No se deben exceder dosis individuales de 100 U/kg de peso corporal y dosis diarias de 200 U/kg de peso corporal. Los pacientes a quienes se les administre una dosis de 100 U/kg de peso corporal o más deben ser vigilados estrechamente, especialmente en lo que respecta al desarrollo de CID o a la presencia de síntomas de isquemia coronaria aguda y por síntomas de otros eventos trombóticos o tromboembólicos. FEIBA® sólo debe administrarse a dosis altas cuando sea absolutamente necesario para detener la hemorragia.

En caso de cambios clínicamente significativos en la presión sanguínea o en la frecuencia cardiaca, de dificultades para respirar, tos o dolor en el pecho, se debe suspender la infusión de inmediato y proceder a tomar las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas. Los parámetros de laboratorio indicativos de una CID son: reducción de los valores de fibrinógeno, disminución del recuento plaquetario y/o presencia de productos de degradación de fibrina/fibrinógeno. Otros indicadores de CID incluyen tiempos de trombina, de protrombina o de TTPa significativamente prolongados. En pacientes hemofílicos con inhibidores o en pacientes con inhibidores adquiridos a los factores VIII, IX y/o XI, el TTPa se prolonga por la enfermedad subyacente. La administración de FEIBA® a pacientes con inhibidores podría generar un aumento anamnéstico inicial de los niveles de inhibidores. Si la administración de FEIBA® continúa, los inhibidores quizás disminuyan con el tiempo. Los datos publicados y clínicos indican que no se reduce la eficacia de FEIBA®. Los pacientes hemofílicos con inhibidores o los pacientes con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación pueden presentar una mayor tendencia a sangrar así como un mayor riesgo de trombosis mientras son tratados con FEIBA®.

Acta No. 02 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 / Uso Institucional

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018, IPP Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018 e información sucinta Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018.

3.6.11. ORENCIA® 250 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA

Expediente : 19976227
Radicado : 2017055644/20181008623/20181019424 / 20181244631
Fecha : 28/11/2018
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, LTD. Liability Company

Composición: Cada vial contiene 262,5 mg de Abatacept

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable Intravenosa

Indicaciones:

1. Artritis Reumatoidea (AR) Temprana del Adulto

Orencia® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexato (MTX). Orencia® puede usarse en combinación con metotrexato.

2. Artritis Idiopática Juvenil

Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



moderado a severo, quienes no han respondido adecuadamente a otros fármacos incluyendo un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF).

3. Artritis Reumatoidea del Adulto

Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. Orencia puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

4. Limitaciones Importantes de Uso

Orencia® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del TNF. No se recomienda administrar Orencia® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoidea (AR), como la anakinra.

Contraindicaciones:

Orencia® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a Orencia® o a alguno de sus componentes

Precauciones y advertencias: Se advierte con uso concomitante con antagonistas del TNF. Bronco Espasmo, Rinitis Aguda, Pólipos Nasales Y Edema Angioneurotico. Reacciones alérgica a AINES. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática grave. Tercer trimestre del embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que deba iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones serias y las malignidades.

Los eventos adversos que se informaron más comúnmente fueron cefalea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y náuseas.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron infección del tracto respiratorio superior, bronquitis y herpes zoster. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron neumonía, infección localizada y bronquitis.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los eventos agudos relacionados con la infusión clínicos (reacciones adversas producidas dentro de la hora posterior al comienzo de la infusión) reportados en los Estudios III, IV y V fueron más comunes entre los pacientes tratados con Orencia que entre los pacientes tratados con placebo (9% con Orencia, 6% con el placebo). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron mareos, cefalea e hipertensión.

Los eventos agudos relacionados con la infusión que se informaron en $>0,1\%$ y $\leq 1\%$ de los pacientes tratados con Orencia fueron síntomas cardiopulmonares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, rubefacción, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, rash y sibilancia. La mayoría de estas reacciones fueron leves (68%) a moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con Orencia debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los estudios clínicos controlados, 6 pacientes tratados con Orencia y 2 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión.

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con Orencia por vía intravenosa, hubo dos casos ($<0,1\%$) de anafilaxis o reacciones anafilactoides. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con Orencia y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de Orencia.

En el Estudio V, hubo 37 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron tratamiento con Orencia y 17 pacientes con EPOC tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con Orencia desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 88%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Orencia que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes tratados con Orencia que en los pacientes tratados con placebo (27% y 6% respectivamente), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC (3 de 37 pacientes [8%]) y neumonía (1 de 37 pacientes [3%])

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los eventos adversos que se observaron en el 3% o más de los pacientes y al menos con una frecuencia 1% mayor en los pacientes tratados con Orencia que participaron en los estudios controlados con placebo en AR fueron: Cefalea, Nasofaringitis, Mareos, Tos, Dolor de espalda, Hipertensión, Dispepsia, Infección urinaria, Rash y Dolor de extremidades.

Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitoclástica)

Interacciones: Antagonistas del TNF

La administración concomitante de antagonistas del TNF y Orencia estuvo asociada con un aumento del riesgo de infecciones serias sin que aumentara significativamente la eficacia respecto del tratamiento sólo con antagonistas del TNF. El tratamiento concomitante con Orencia y antagonistas del TNF no está recomendado.

Otros Tratamientos Biológicos para la AR

La experiencia no es suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia de Orencia administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra; por lo tanto, esta asociación no está recomendada.

Prueba de Glucosa en Sangre

Los productos farmacéuticos parenterales que contienen maltosa pueden interferir en las lecturas de los monitores de glucosa en sangre que usan tiras reactivas con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ). Los sistemas de monitoreo de glucosa basados en la GDH-PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en Orencia para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreos de glucosa en sangre que cuando reciben Orencia por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis basados en la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

Grupo Etario: Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación:

Artritis Reumatoidea del Adulto:

ORENCIA intravenoso debe administrarse en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, según el esquema de dosificación basado en el intervalo de peso que se especifica en la Tabla 1. Luego de la administración intravenosa inicial, se debe administrar una infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosis de ORENCIA para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto

| • Peso Corporal del Paciente | • Dosis | • Número de Viales^a |
|-------------------------------------|----------------|---------------------------------------|
| Menos de 60 kg | 500 mg | 2 |
| De 60 a 100 kg | 750 mg | 3 |
| Más de 100 kg | 1000 mg | 4 |

^a Cada vial de ORENCIA contiene 250 mg de abatacept para administración

Artritis Idiopática Juvenil:

La dosis recomendada de Orencia para pacientes de 6 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil cuyo peso sea menos de 75 kg es de 10 mg/kg por vía intravenosa y se calcula en función del peso corporal del paciente al momento de cada administración. Los pacientes pediátricos que pesen 75 kg o más deberán recibir Orencia de acuerdo con el régimen de dosificación intravenosa para adultos, sin exceder la dosis máxima de 1000 mg. ORENCIA debe administrarse mediante infusión por vía intravenosa durante 30 minutos. Después de la administración inicial, Orencia debe administrarse nuevamente a las 2 y 4 semanas y luego cada 4 semanas
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. 2018026212 emitido mediante Acta No. 04 de 2018, numeral 3.2.3.5 con el fin de que se revoque y en su lugar se apruebe la evaluación farmacológica con todas las indicaciones que se encontraban vigentes hasta antes de la renovación, así:

1. Artritis Reumatoidea (AR) Temprana del Adulto

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Orencia® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexato (MTX). Orencia® puede usarse en combinación con metotrexato.

2. Artritis Idiopática Juvenil

Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo, quienes no han respondido adecuadamente a otros fármacos incluyendo un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF).

3. Artritis Reumatoidea del Adulto

Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. Orencia puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

4. Limitaciones Importantes de Uso

Orencia® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del TNF. No se recomienda administrar Orencia® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoidea (AR), como la anakinra. Adicionalmente solicita se apriebe el inserto y la información para prescribir versión junio 2015 (Rev. Enero 2018), presentados en la respuesta al Auto bajo radicado No. 20181008623.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que si bien en la información allegada se encuentra un efecto de eficacia comparable entre Abatacept y Metotrexato, los desenlaces de seguridad son favorables para el Metotrexato mostrando que el balance riesgo beneficio para que el mismo sea recomendado como la primera línea de tratamiento. Del mismo modo, la Sala esta de acuerdo con que en este tipo de patologías se de un manejo intensivo con terapias no biológicas para evitar deterioro lo cual implica un seguimiento más frecuente para valorar

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



decisiones terapéuticas. Por tanto, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.5.

De acuerdo al Decreto 677 de 1995 en las evaluaciones farmacológicas con fines de renovación se realiza una evaluación del balance riesgo beneficio.

3.6.12. ORENCIA® SOLUCION INYECTABLE PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA 125 mg/mL

Expediente : 20041743
Radicado : 2017103759 / 20181019458 / 20181193894 / 20181246966
Fecha : 30/11/2018
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 125mg de Abatacept

Forma farmacéutica: Solución Inyectable para Administración Subcutánea

Indicaciones:

1. Artritis Reumatoidea (AR) Temprana del Adulto

Orencia® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexato (MTX). Orencia puede usarse en combinación con metotrexato.

2 Artritis Reumatoidea del Adulto

Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. ORENCIA puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

3. Limitaciones Importantes de Uso

Orencia® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del TNF. No se recomienda administrar Orencia® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoidea (AR), como la anakinra.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: Orencia® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a Orencia® o a alguno de sus componentes.

Precauciones y advertencias: No se recomienda el tratamiento concomitante con Orencia y un antagonista del TNF (Antagonistas del factor de Necrosis Tumoral).

Se puede producir anafilaxis o reacciones anafilactoides luego de la primera infusión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó un caso de anafilaxis fatal luego de la primera infusión de Orencia. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con Orencia. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración de Orencia e instituir la terapia adecuada, y se debe discontinuar el uso de Orencia de manera permanente.

Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con Orencia a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, afecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. No debe ser administrado a pacientes con infecciones graves como sepsis, abscesos, tuberculosis e infecciones oportunistas.

Antes de iniciar el tratamiento con Orencia para detectar la presencia de tuberculosis latente a través de una prueba cutánea de la tuberculina. ORENCIA no ha sido estudiado en pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de orencia en pacientes con tuberculosis latente. Los pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo deben ser tratados de la manera habitual antes de comenzar el tratamiento con Orencia se debe evaluar a los pacientes.

Los tratamientos antirreumáticos fueron asociados con la reactivación de la hepatitis B. Por lo tanto, se deben realizar análisis de detección de hepatitis viral de acuerdo con las directrices publicadas antes de comenzar el tratamiento con Orencia.

No se deben administrar vacunas vivas atenuadas concurrentemente con Orencia. Sobre la base de su mecanismo de acción, Orencia podría inactivar la eficacia de algunas vacunas. o dentro de los tres meses posteriores a la finalización del

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento. Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil tengan actualizadas sus vacunas de acuerdo con las directivas de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con Orencia.

El tratamiento con Orencia en pacientes con artritis reumatoidea y EPOC debe administrarse con precaución y se deberá monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la afección respiratoria.

Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células T, incluido Orencia, afecten las defensas del huésped contra las infecciones, debido a que las células T participan en las respuestas inmunitarias celulares.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones serias y las malignidades. Los eventos adversos que se informaron más comúnmente fueron cefalea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y náuseas.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron infección del tracto respiratorio superior, bronquitis y herpes zoster. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron neumonía, infección localizada y bronquitis.

Los eventos agudos relacionados con la infusión clínicos (reacciones adversas producidas dentro de la hora posterior al comienzo de la infusión) reportados en los Estudios III, IV y V fueron más comunes entre los pacientes tratados con Orencia que entre los pacientes tratados con placebo (9% con Orencia, 6% con el placebo). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron mareos, cefalea e hipertensión.

Los eventos agudos relacionados con la infusión que se informaron en $>0,1\%$ y $\leq 1\%$ de los pacientes tratados con Orencia fueron síntomas cardiopulmonares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, rubefacción, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, rash y sibilancia. La mayoría de estas reacciones fueron leves (68%) a moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con Orencia debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los estudios clínicos controlados, 6 pacientes tratados con Orencia y 2 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con Orencia por vía intravenosa, hubo dos casos (<0,1%) de anafilaxis o reacciones anafilactoides. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con Orencia y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de Orencia.

En el Estudio V, hubo 37 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron tratamiento con Orencia y 17 pacientes con EPOC tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con Orencia desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 88%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Orencia que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes tratados con Orencia que en los pacientes tratados con placebo (27% y 6% respectivamente), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC (3 de 37 pacientes [8%]) y neumonía (1 de 37 pacientes [3%])

Los eventos adversos que se observaron en el 3% o más de los pacientes y al menos con una frecuencia 1% mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que participaron en los estudios controlados con placebo en AR fueron: Cefalea, Nasofaringitis, Mareos, Tos, Dolor de espalda, Hipertensión, Dispepsia, Infección urinaria, Rash y Dolor de extremidades. Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitoclástica).

Interacciones:

Antagonistas del TNF

La administración concomitante de antagonistas del TNF y Orencia estuvo asociada con un aumento del riesgo de infecciones serias sin que aumentara significativamente la eficacia respecto del tratamiento sólo con antagonistas del TNF. El tratamiento concomitante con Orencia y antagonistas del TNF no está recomendado.

Otros Tratamientos Biológicos para la AR

La experiencia no es suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia de Orencia administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra; por lo tanto, esta asociación no está recomendada.

Prueba de Glucosa en Sangre

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los productos farmacéuticos parenterales que contienen maltosa pueden interferir en las lecturas de los monitores de glucosa en sangre que usan tiras reactivas con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ). Los sistemas de monitoreo de glucosa basados en la GDH-PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en Orenzia para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreos de glucosa en sangre que cuando reciben Orenzia por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis basados en la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo.

Dosificación:

Artritis Reumatoidea del Adulto:

Orenzia 125 mg debe ser administrado mediante inyección subcutánea una vez a la semana y puede iniciarse con o sin una dosis de carga intravenosa. Para pacientes que inicien la terapia con una dosis de carga intravenosa, Orenzia se debe iniciar con una infusión intravenosa única (según las categorías de peso corporal enumeradas en la Tabla 1), seguida por la primera inyección subcutánea de 125 mg administrada dentro del lapso de 1 día de la infusión intravenosa.

Los pacientes que pasen de la terapia intravenosa con Orenzia a la administración subcutánea deben recibir la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Tabla 1: Dosis de ORENCIA para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto

| • Peso del Paciente | Corporal | • Dosis | • Número de Viales ^a |
|---------------------|----------|---------|---------------------------------|
| Menos de 60 kg | | 500 mg | 2 |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Dosis de ORENCIA para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto

| | | |
|----------------|---------|---|
| De 60 a 100 kg | 750 mg | 3 |
| Más de 100 kg | 1000 mg | 4 |

^a Cada vial de ORENCIA contiene 250 mg de abatacept para administración

Artritis Idiopática Juvenil:

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Orencia por inyección subcutánea en pacientes de menos de 18 años de edad

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 recurso de reposición contra la Resolución No. 2018026213 emitido mediante Acta No. 04 de 2018, numeral 3.2.3.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017103759
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017103759

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que si bien en la información allegada se encuentra un efecto de eficacia comparable entre Abatacept y Metotrexato, los desenlaces de seguridad son favorables para el Metotrexato mostrando que el balance riesgo beneficio para que el mismo sea recomendado como la primera línea de tratamiento. Del mismo modo, la Sala esta de acuerdo con que en este tipo de patologías se de un manejo intensivo con terapias no biológicas para evitar deterioro lo cual implica un seguimiento más frecuente para valorar decisiones terapéuticas. Por tanto, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De acuerdo al Decreto 677 de 1995 en las evaluaciones farmacológicas con fines de renovación se realiza una evaluación del balance riesgo beneficio.

3.7. CONSULTAS

3.7.1 IMBRUVICA® CAPSULAS 140MG

Radicado : 20191009361
Fecha : 21/01/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- Aclaración al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos en Acta No. 16 de 2018 semnnimb numeral 3.1.2.6. y en el Auto No. 2018016606 para el producto Imbruvica® Capsulas 140mg. El interesado refiere que anexó en radicado 20181177183 información del estudio clínico fase 3 aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego con Ibrutinib o placebo en combinación con Rituximab en sujetos con macroglobulina de Waldenstrom (folio 841)

CONCEPTO: Revisado el estudio innovate, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.6., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión Marzo 15, 2018**
- **Información para prescribir versión Marzo 15, 2018**

Nueva dosificación:

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de Imbruvica® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg (es decir, 3 cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento como monoterapia, en combinación con rituximab para MW, o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para LLC/LLCP. Si desea más información sobre rituximab o BR, consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab o bendamustina.

Nuevas indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW.

Linfoma de zona marginal (LZM)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

3.7.2 ACETAMINOFEN

Radicado : 20191010115

Fecha : 22/01/2019

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer HealthCare Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reconsiderar la restricción de dosis de acetaminofén en productos de venta libre. El usuario solicita que se permita mantener el mismo régimen posológico para los productos OTC usados en el tratamiento de los síntomas del resfriado común (Dolex gripa) o medicamentos OTC que contienen acetaminofén y otro analgésico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no existe razón para cambiar la posología dentro del rango sugerido en el acta del llamado a revisión de oficio, máxime tratándose de medicamentos sin fórmula médica como es el caso de los productos para resfriado común, los cuales estarían por fuera de supervisión médica. Se ratifica los conceptos Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.3.2., Acta No. 13 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.3.1., Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.3.1., y Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.4.

3.7.3 DUAVIVE® 0.45MG / 20MG TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Radicado : 20191008621 Alcance: 20191012246
Fecha : 18/01/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración al concepto emitido en Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.1.1 para el producto Duavive® 0.45MG / 20MG Tabletas de liberación modificada, y conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- La información allegada mediante radicado No. 20181177171 del 31 de agosto del 2018, folios 23 y 897 relacionada con la protección de datos.
- Aclarar el texto de indicaciones que debería ser aprobado para el producto de la referencia y que tendrían concordancia con la dosificación aprobada, teniendo en cuenta que en Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.1.1 se recomienda aprobar la dosificación que corresponde a todas las indicaciones que habían sido inicialmente solicitadas por Pfizer S.A.S. en la evaluación farmacológica.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 20191008621 con el fin de incluir dentro de la aclaración de concepto al Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.1.1 lo siguiente:

- En caso de que la SEMNNIMB ratifique que las indicaciones corresponden a las aprobadas en Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.1.1, el interesado solicita aclarar el racional técnico que motiva la no aprobación de las indicaciones listadas a continuación y que fueron inicialmente solicitadas por Pfizer S.A.S. para su aprobación para el producto de referencia:
 - Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a graves asociados con menopausia
 - Prevención de la osteoporosis postmenopáusica
 - Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1., en el sentido de no recomendar la protección de datos dado que el principio activo bazedoxifeno no presenta diferencias estructurales que justifiquen la protección.

Adicionalmente, la Sala aclara el Acta mencionada en el sentido de indicar que las indicaciones y la posología que se recomienda aprobar son únicamente:

Indicaciones: tratamiento de los síntomas graves de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero (con ausencia de menstruación durante al menos 12 meses) para las que no resulte apropiado una terapia con progestágenos.

La experiencia con el tratamiento en mujeres de más de 65 años es limitada.

Dosificación y Grupo etario:

Duavive contiene Estrógenos Conjugados y Bazedoxifeno. Las mujeres que están tomando Duavive no deben tomar gestágenos, estrógenos adicionales o moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE). Duavive puede administrarse a cualquier hora del día, independiente de las comidas. Las

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tabletas deberán ingerirse enteras. Las mujeres que están tomando Duavive deben agregar suplementos de calcio y/o vitamina D a la dieta si el consumo diario es inadecuado.

Si una dosis de Duavive se omite, las pacientes deben tomarla tan pronto como lo recuerden a menos que ya sea la hora de la siguiente dosis programada. No deberán tomarse dos dosis al mismo tiempo.

Duavive debe utilizarse a la dosis eficaz más baja y por un periodo consistente con las metas de tratamiento y los beneficios y riesgos para cada mujer. Las mujeres deberán reevaluarse periódicamente según sea clínicamente apropiado para determinar si el tratamiento continúa siendo necesario. La seguridad y eficacia de Duavive se ha evaluado en ensayos clínicos de hasta 2 años de duración.

Tratamiento de síntomas de deficiencia de estrógeno asociados con la menopausia

Las dosis recomendadas para Duavive es Estrógenos Conjugados 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Utilización en pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de Estrógenos Conjugados /bazedoxifeno no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda la utilización en esta población.

Utilización en pacientes adultos mayores

Estrógenos Conjugados /bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres mayores de 75 años de edad. En 224 mujeres incluidas en ensayos clínicos, entre 65 y 75 años de edad, no se requirieron ajustes de la dosis.

Utilización en niños

Duavive no está indicado para utilización pediátrica.

3.7.4. SATIVEX®

Radicado : 20191005681
Fecha : 15/01/2019
Interesado : Aruna Asesores

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- A que sala se debería presentar la solicitud de evaluación farmacológica para un producto similar a Sativex®, misma forma farmacéutica, concentración e indicaciones -a sala especializada de medicamentos o a la sala especializada de fitoterapéuticos y suplementos dietarios-, teniendo en cuenta que es un extracto de *Cannabis Sativa L* y al producto Sativex® se le otorgó registro sanitario 2016M-0017373, como medicamento de síntesis.
- ¿Es necesario solicitar la evaluación farmacológica para un producto similar a SATIVEX® o ya podría ir como un registro sanitario?, ¿Si sí ante que sala?
- El interesado solicita que se reclasifique el producto Sativex® a fitoterapéuticos, teniendo en cuenta que se le otorgó registro sanitario 2016M-0017373, como medicamento de síntesis siendo un extracto proveniente de la planta *Cannabis Sativa L*.

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

- **¿A que sala se debería presentar la solicitud de evaluación farmacológica para un producto similar a Sativex®, misma forma farmacéutica, concentración e indicaciones -a sala especializada de medicamentos o a la sala especializada de fitoterapéuticos y suplementos dietarios-, teniendo en cuenta que es un extracto de *Cannabis Sativa L* y al producto Sativex® se le otorgó registro sanitario 2016M-0017373, como medicamento de síntesis?**

Rta: A la fecha normativamente estos productos deben ser clasificados como medicamentos.

- **¿Es necesario solicitar la evaluación farmacológica para un producto similar a SATIVEX® o ya podría ir como un registro sanitario?, ¿Si sí ante que sala?**

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rta: Si tiene la misma composición, concentración, forma farmacéutica e indicaciones debe surtir solo el proceso de Registros Sanitarios.

- El interesado solicita que se reclasifique el producto **Sativex®** a fitoterapéuticos, teniendo en cuenta que se le otorgó registro sanitario **2016M-0017373**, como medicamento de síntesis siendo un extracto proveniente de la planta ***Cannabis Sativa L.***

Rta: A la fecha normativamente estos productos deben ser clasificados como medicamentos.

3.7.5 METOPIRONE

Expediente : 20152673
Radicado : 20181211138
Radicado : 20191019832
Fecha : 06/02/2019
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- Aclaración del numeral 3.1.1.7. del Acta No. 18 del 2018 de la SEMNNIMB, en el sentido de indicar en el concepto de la sala la recomendación de la inclusión del producto de la referencia en el listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, considerando que en el folio 0004 del expediente presentado para la solicitud de Evaluación Farmacológica (página 3 del formulario de solicitud) se indicó nuestro interés al respecto, y dicho concepto no hace referencia alguna a este tema.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que:

El medicamento metopirone cuenta con evaluación farmacológica aprobada “Alternativo como prueba diagnóstica para la insuficiencia de ACTH y en el

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH-dependiente. Alternativo para el manejo de pacientes con síndrome de Cushing endógeno.” como figura en el Acta No. 18 de 2018 de la SEMNNIMB, numeral 3.1.1.7

El principio activo: cápsula de Metopirone contiene 250mg y se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 9.2.3.0.N10-1.2.0.0.N20

En la solicitud allegada no se aportan soportes para demostrar que se cumple con la definición y criterios estipulados en el decreto 481 de 2004 por lo tanto se requiere dar respuesta a los siguientes hallazgos:

- **No aportan información que demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes**
- **No allegan soportes que permitan identificar que la no comercialización del medicamento se atribuya a condiciones de baja rentabilidad**
- **Se requiere ampliar la información que demuestre que medicamentos como pasireotida, ACTH (Adrenocorticotropina) no son sustitutos en el mercado de la metopirone ya que se han autorizado para indicación similar.**

3.7.6 NIMESULIDA 100MG TABLETAS

Radicado : 20191019139 / 20191018801 / 20191017842 / 20191020425

Fecha : 05/02/2019 / 04/02/2019 / 01/02/2019

Los interesados solicitan a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- **Aclarar y precisar si la recomendación de cancelación de registro sanitario del producto NIMESULIDA 100mg, emitida por la Comisión Revisora mediante Acta No. 34 del 2018 de la SEM numeral 3.3.1, en contra de la sociedad COLMED LTDA., se dio dentro de un contexto de llamado a revisión de oficio.**

Acta No. 02 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 ratifica el concepto del Acta No. 34 del 2018 SEM, numeral 3.3.1. Adicionalmente, dada la información a la luz del estado del arte la Sala retira de la norma farmacológica el principio activo nimesulida.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. VAMMRIX

Expediente : 19990911
Radicado : 20181162606
Fecha : 14/08/2018
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline Biologicals S.A

Composición:

Cada dosis de 05.mL contiene:

10 CCID50 virus de sarampión vivo atenuado (cepa schwarz) no menos de 10
3.0. ccid50 3

10 CCID50 virus de paperavivo atenuado (cepa rit 4385) derivada de jeryl lynn
no menos de 10 4.4 ccid50 3

10 CCID50 virus de rubeola vivo atenuado (cepa wistar ra 27/3) no menos de 10
3.0. ccid50 3

10 UFP virus de varicela atenuado (cepa oka) no menos de 10 3.0. ccid50 3

Forma farmacéutica:

Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones:

Vammrixtm está indicada 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 sicogénica 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 11^o 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

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 ($\geq 1/10$) / Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) / Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) / Infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) / Muy infrecuentes ($< 1/10.000$)

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Clase sistémica de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|--------------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Poco común | Infección del tracto respiratorio superior |
| | Infrecuente | Otitis media |
| Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático | Poco común | Linfadenopatía |
| Trastornos en el metabolismo u la nutrición | Poco común: | Anorexia |
| Trastornos psiquiátricos | Común | Irritabilidad |
| | Poco común | Llanto, nerviosismo, insomnio |
| Trastornos en el sistema nervioso | Infrecuente | Fiebre, convulsiones |
| Trastornos respiratorias, torácicas y mediastínicas | Poco común | Rinitis |
| | Infrecuente | Tos, bronquitis |
| Trastornos gastrointestinales | Poco común | Crecimiento de la glándula parótida, diarrea, vómitos |
| Trastornos en la piel y tejido subcutáneo | Común | Erupción |
| Trastornos generales y condiciones y en el sitio de la administración | Muy común | Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39.5^{\circ}\text{C}$; axilar/oral: $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$)* |
| | Común | Inflamación en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $> 39.5^{\circ}\text{C}$; axilar/oral $> 39^{\circ}\text{C}$)* |
| | Poco común | 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.

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 |

Interacciones:

Los estudios clínicos han demostrado que Vammrixtm puede administrarse simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas: las vacunas hexavalentes (DTPa-VHB-IPV/Hib), antidiftérica-antitetánica-antitosferínica acelular (DTPa), vacuna contra Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacuna antipolio inactivada (IPV), vacuna antihepatitis B (VHB), vacuna antihepatitis A (HAV), vacuna antimeningocócica serogrupo B (MenB), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (MenC), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY) y la vacuna conjugada antineumocócica (PCV).

Si Vammrixtm se va a administrar en el mismo momento que otra vacuna inyectable, las vacunas deben siempre administrarse en lugares de inyección diferentes.

Si es preciso realizar la prueba de la tuberculina, deberá hacerse antes de la vacunación o simultáneamente a la misma, puesto que se ha descrito que las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola combinadas pueden causar una depresión transitoria de la sensibilidad cutánea a la prueba de la tuberculina. Dado que esta anergia puede durar hasta seis semanas como máximo, no deberá realizarse la prueba de la tuberculina dentro de este período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes que han recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión de sangre, deberá retrasarse la vacunación durante tres meses como mínimo, debido a la probabilidad de fracaso de la vacunación a causa de la presencia de anticuerpos adquiridos de manera pasiva.

Deberán evitarse los salicilatos durante seis semanas después de cada vacunación, ya que se ha descrito el Síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.

Vía de administración:

La vacuna se debe inyectar de manera subcutánea (SC) o intramuscular (IM) en la región deltoidea o en la parte anterolateral del muslo.

La vacuna se debe administrar en forma subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (p. ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación).

Dosificación y Grupo etario:

Sujetos entre 9 meses y 12 años de edad inclusive deberán recibir 2 dosis de VAMMRIXT 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 VAMMRIXT a niños que ya han recibido una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariçela

-Puede administrarse una sola dosis de Vammrixxt seguida por una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa

- Antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariçela

* 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.

Acta No. 02 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 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 GDS013/IPI011 (14/09/2016)
- Información para prescribir versión GDS013/IPI011 (14/09/2016)

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.2., en el sentido de recomendar 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 dosis de 05.mL contiene:

10 CCID50 virus de sarampión vivo atenuado (cepa schwarz) no menos de 10 3.0. ccid50 3

10 CCID50 virus de paperavivo atenuado (cepa rit 4385) derivada de jeryl lynn no menos de 10 4.4 ccid50 3

10 CCID50 virus de rubeola vivo atenuado (cepa wistar ra 27/3) no menos de 10 3.0. ccid50 3

10 UFP virus de varicela atenuado (cepa oka) no menos de 10 3.0. ccid50 3

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones:

Vammrixtm está indicada 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

Rash

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 sicogénica 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.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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. 02 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 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 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. 02 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.

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 ($\geq 1/10$) / Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) / Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) / Infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) / Muy infrecuentes ($< 1/10.000$)

| Clase sistémica de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Poco común | Infección del tracto respiratorio superior |
| | Infrecuente | Otitis media |
| Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático | Poco común | Linfadenopatía |
| Trastornos en el metabolismo u la nutrición | Poco común: | Anorexia |
| Trastornos psiquiátricos | Común | Irritabilidad |
| | Poco común | Llanto, nerviosismo, insomnio |
| Trastornos en el sistema nervioso | Infrecuente | Fiebre, convulsiones |
| Trastornos respiratorias, torácicas y mediastínicas | Poco común | Rinitis |
| | Infrecuente | Tos, bronquitis |
| Trastornos gastrointestinales | Poco común | Crecimiento de la glándula parótida, diarrea, vómitos |
| Trastornos en la piel y tejido subcutáneo | Común | Erupción |
| Trastornos generales y condiciones y en el sitio de la administración | Muy común | Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39.5^{\circ}\text{C}$; axial/oral: $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$)* |

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|--|------------|---|
| | Común | Inflamación en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal >39.5°C; axilar/oral >39°C)* |
| | Poco común | 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.

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 |

Interacciones:

Los estudios clínicos han demostrado que Vammrixtm puede administrarse simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas: las vacunas hexavalentes (DTPa-VHB-IPV/Hib), antidiftérica-antitetánica-antitosferínica acelular (DTPa), vacuna contra Haemophilus



influenzae tipo b (Hib), vacuna antipolio inactivada (IPV), vacuna antihepatitis B (VHB), vacuna antihepatitis A (HAV), vacuna antimeningocócica serogrupo B (MenB), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (MenC), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY) y la vacuna conjugada antineumocócica (PCV).

Si Vammrixtm se va a administrar en el mismo momento que otra vacuna inyectable, las vacunas deben siempre administrarse en lugares de inyección diferentes.

Si es preciso realizar la prueba de la tuberculina, deberá hacerse antes de la vacunación o simultáneamente a la misma, puesto que se ha descrito que las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola combinadas pueden causar una depresión transitoria de la sensibilidad cutánea a la prueba de la tuberculina. Dado que esta anergia puede durar hasta seis semanas como máximo, no deberá realizarse la prueba de la tuberculina dentro de este período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

En los pacientes que han recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión de sangre, deberá retrasarse la vacunación durante tres meses como mínimo, debido a la probabilidad de fracaso de la vacunación a causa de la presencia de anticuerpos adquiridos de manera pasiva.

Deberán evitarse los salicilatos durante seis semanas después de cada vacunación, ya que se ha descrito el Síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.

Vía de administración:

La vacuna se debe inyectar de manera subcutánea (SC) o intramuscular (IM) en la región deltoidea o en la parte anterolateral del muslo.

La vacuna se debe administrar en forma subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (p. ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación).

Dosificación y Grupo etario:

Sujetos entre 9 meses y 12 años de edad inclusive deberán recibir 2 dosis de VAMMRIXtm para asegurar que obtengan una protección óptima contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

Acta No. 02 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

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 VAMMRIXT a niños que ya han recibido una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o

una sola dosis de otra vacuna antivariola

-Puede administrarse una sola dosis de Vammrixxt seguida por una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa

- Antiparotidítica-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.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS013/IPI011 (14/09/2016) y la Información para prescribir versión GDS013/IPI011 (14/09/2016) para el producto de la referencia.

3.9. PRODUCTO NUEVO

3.9.1. NEVIOT

Expediente : 20147754

Radicado : 20181138624 / 20181244674

Fecha : 28/11/2018

Interesado : Procaps S.A

Acta No. 02 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 mL contiene Extracto de Cannabis sativa - L. plant 100mg de (Cannabidiol)

Forma farmacéutica:

Solución Oral

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Cannabidiol o cualquiera de los ingredientes en el producto. Niños menores de 2 años.

Precauciones y advertencias:

Lesión hepatocelular

Neviot causa elevaciones relacionadas con la dosis de las transaminasas del hígado (alanina aminotransferasa [ALT] y /o aspartato aminotransferasa [AST]).

Factores de riesgo para la elevación de la transaminasa

Valproato concomitante y Clobazam

La mayoría de las elevaciones de ALT se producen en pacientes que tomaron Valproato y Clobazam concomitante. Considere la interrupción o el ajuste de la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de enzimas hepáticas.

Dosis

Las elevaciones de las transaminasas están relacionadas con la dosis. En general, se notificaron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN en el 17% de los pacientes que tomaron Neviot 20mg/kg/día en comparación con el 1% en pacientes que tomaron Neviot 10mg/kg/día.

Monitoreo

En general, las elevaciones de las transaminasas de más de 3 veces el ULN en presencia de bilirrubina elevada sin una explicación alternativa son un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de enzimas hepáticas elevadas puede disminuir el riesgo de un resultado grave. Los pacientes con niveles de transaminasas basales elevados por encima de 3 veces el ULN, acompañados por

Acta No. 02 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





elevaciones en la bilirrubina por encima de 2 veces el ULN, deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con Neviot.

Antes de comenzar el tratamiento con Neviot, deben evaluarse las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina deben obtenerse al 1,3 y 6 meses después del inicio del tratamiento con Neviot, y posteriormente periódicamente o según este clínicamente indicado. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina también deben evaluarse durante 1 mes después de los cambios en la dosis de Neviot y la adición o los cambios de los medicamentos que se sabe afectan el hígado. Considerar un monitoreo más frecuente de las transaminasas séricas y la bilirrubina en pacientes que toman valproato o que tienen enzimas hepáticas elevadas al inicio del estudio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren una disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura), mida rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total y modifique o interrumpa tratamiento con Neviot, según corresponda.

Suspenda Neviot en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas superiores a 3 veces los niveles de ULN y de bilirrubina superiores a 2 veces los valores de ULN. Los pacientes con elevaciones de transaminasas sostenidas de más de 5 veces el ULN también deben interrumpir el tratamiento.

Los pacientes con elevaciones prolongadas de transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas.

Considere el ajuste de la dosis de cualquier medicamento coadministrado que se sepa que afecta el hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

Somnolencia y sedación

Neviot puede causar somnolencia y sedación. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto sedante de Neviot. Los prescriptores deben monitorear a los pacientes para detectar somnolencia y sedación y deben recomendar a los pacientes que no conduzcan u operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia en Neviot para evaluar si esto afecta su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Comportamiento e ideación suicida

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido Neviot, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Cualquier médico que considere prescribir Neviot o cualquier otro AED debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AED están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos o comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Reacciones de hipersensibilidad

Neviot puede causar reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con Neviot, debe suspenderse el medicamento. Neviot está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al Cannabidiol o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Retiro de medicamentos antiepilépticos (AED)

Al igual que con la mayoría de fármacos antiepilépticos, Neviot generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar una interrupción rápida.

Reacciones adversas:

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En ensayos controlados y no controlados en pacientes con LGS y DS, 689 pacientes fueron tratados con CDB, incluidos 533 pacientes tratados durante más de 6 meses y 391 pacientes tratados durante más de 1 año. En un programa de acceso ampliado y otros programas de uso compasivo, 161 pacientes con SD y LGS fueron tratados con

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CDB, incluidos 109 pacientes tratados durante más de 6 meses, 91 pacientes tratados durante más de 1 año y 50 pacientes tratados durante más de 2 años.

En ensayos controlados con placebo de pacientes con LGS o DS (incluye los Estudios 1, 2, 3 y un estudio controlado de fase 2 en DS), 323 pacientes recibieron CBD. Las reacciones adversas se presentan a continuación; La duración del tratamiento en estos ensayos fue de hasta 14 semanas. Aproximadamente el 46% de los pacientes eran mujeres, el 83% eran caucásicos y la edad media era de 14 años (rango de 2 a 48 años). Todos los pacientes estaban tomando otros AEDs.

En ensayos controlados la tasa de interrupción como resultado de cualquier reacción adversa fue de 2,7% para los pacientes que tomaron CBD 10mg/kg/día, del 11,8% para los pacientes que tomaron CBD 20mg/kg/día y del 1,3% para los pacientes que recibieron placebo. La causa más frecuente de interrupciones fue la elevación de las transaminasas.

La interrupción de la elevación de las transaminasas se produjo con una incidencia del 1,3% en pacientes que tomaban CBD 10mg/kg/día, 5,9% en pacientes que tomaban CBD 20mg/kg/día y 0,4% en pacientes que recibían placebo.

La somnolencia, la sedación y el letargo llevaron a la interrupción del tratamiento en el 3% de los pacientes que tomaron CBD 20mg/kg/día en comparación con el 0% de los pacientes que tomaron CBD 10mg/kg/día o con placebo.

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con CBD (incidencia de al menos el 10% y mayor que el placebo) fueron somnolencia; disminución del apetito; diarrea; elevaciones de transaminasas; fatiga; malestar y astenia; erupción; insomnio, trastorno del sueño y mala calidad del sueño; e infecciones.

Interacciones:

Las principales enzimas responsables del metabolismo oxidativo del Cannabidiol son el citocromo P450 (CYP) 3A4 y el CYP2C19. La evaluación farmacocinética no mostró ningún efecto de los inhibidores concomitantes de CYP2C19, inhibidores de CYP3A4 e inductores de CYP3A4 sobre la exposición de plasma a Cannabidiol o sus principales metabolitos circulantes. Tampoco hubo un efecto importante de otros anticonvulsivantes (clobazam, levetiracetam, topiramato, valproato, lamotrigine o rufinamida) sobre la exposición sistémica al Cannabidiol.

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, los datos tienden a sugerir que no hay efectos importantes de la administración conjunta de anticonvulsivantes, ni drogas, inductores/inhibidores del CYP3A4 o inhibidores del CYP2C19 sobre la exposición al Cannabidiol o sus principales metabolitos circulantes

Adjuntamos los estudios que avalan la eficacia y seguridad del preparado solicitado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Debido al riesgo de lesión hepatocelular, obtener transaminasas séricas (ALT y AST) y niveles de bilirrubina total en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento. Debe ser administrado por vía oral.

La dosis inicial es 2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día).

Los pacientes que toleran Neviot a 5 mg/kg dos veces al día y requieren una reducción adicional de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis de mantenimiento máxima recomendada de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día), en incrementos semanales de 2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día), según lo tolerado. Para los pacientes en los que se justifica una titulación más rápida de 10 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, la dosis puede aumentarse con una frecuencia mayor que en días alternos. La administración de la dosis de 20 mg/kg/día resultó en reducciones algo mayores en las tasas de crisis que la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg/kg/día, pero con un aumento en las reacciones adversas.

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. 2018012901 emitido mediante Acta No. 13 de 2018, numeral 3.1.3.1 con el fin de continuar con la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 13 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.3.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas,

Acta No. 02 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

Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión considera que la información presentada es incompleta por cuanto el interesado no presentó la ficha técnica de ingrediente farmacéutico activo y producto que permita evidenciar la equivalencia con el producto del cual allega los estudios clínicos soportes. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

En consecuencia, dado que el interesado argumenta la equivalencia con el producto innovador del cual allega los estudios clínicos soportes, la información se debe ajustar a la información farmacológica aprobada para el producto innovador.

La Sala considera que de acuerdo a la evidencia clínica disponible las indicaciones deben ser:

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana.

Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

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

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 02 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

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

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

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018