

## COMISIÓN REVISORA

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

#### ACTA No. 01 DE 2018 SEGUNDA PARTE

#### SESION ORDINARIA

#### AGENDA PRESENCIAL DEL 05 AL 08 DE FEBRERO DE 2018

**Fecha** : 05 al 08 de Febrero 2018  
**Hora** : 7:30 a.m.  
**Lugar** : Sala Comisión Revisora

#### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
    - 3.1.1 Moléculas nuevas
    - 3.1.2 Modificación de Indicaciones
  - 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
    - 3.2.1 Moléculas nuevas
    - 3.2.2 Moléculas competidoras (Registro Sanitario Nuevo)
    - 3.2.3 Renovaciones
    - 3.2.4 Modificación de indicaciones
    - 3.2.5 Nueva Asociación
    - 3.2.6 Nueva forma farmacéutica
    - 3.2.7 Nueva concentración
    - 3.2.8 Modificación de dosificación
  - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
  - 3.4 ACLARACIONES

## DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro  
 Jesualdo Fuentes González  
 Manuel José Martínez Orozco  
 Mario Francisco Guerrero Pabón  
 Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
 Jose Gilberto Orozco Díaz  
 Claudia Yaneth Niño Cordero  
 Johanna Andrea Garcia Cortes  
 Laura Angélica Pineda Velandia  
 Rosana Ramirez Pedreros  
 Mayra Alejandra Gómez Leal  
 Francisco Javier Sierra

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

Ruth Libia Ospina Moreno

### 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se revisa y se aprueba

### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

##### 3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

##### 3.1.1.1 MAGNEROT

Expediente : 20123416  
 Radicado : 2017187772

Fecha : 28/09/2017  
 Interesado : Innofar S.A  
 Fabricante : Mauermann Arzneimittel KG

Composición: Cada tableta contiene 500mg de orotato de magnesio dihidrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Indicado en la prevención y tratamiento de la deficiencia de magnesio, si esta no puede ser resuelta por medio de la dieta.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al orotato de magnesio o a alguno de los componentes.

En caso de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min), miastenia gravis y con bloqueo auriculoventricular (bloqueo AV).

Precauciones y Advertencias: Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal, anuria, exsicocosis y anomalías de la conducción auriculoventricular. En estos casos hay que comprobar las condiciones actuales de electrolito y agua y el electrocardiograma (ECG).

No existen parámetros clínico-químicos disponibles, que demuestren inequívocamente la deficiencia de magnesio. Las concentraciones de suero-magnesio bajo el nivel normal ocurrieron generalmente solamente en caso de deficiencia seria del magnesio. No puede excluir la posibilidad de una deficiencia de magnesio leve o moderada, debido a la concentración plasmática de magnesio y la correlación intracelular no es necesaria. Para establecer el diagnóstico de deficiencia de magnesio se tienen en cuenta los síntomas clínicos.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas: En la evaluación de los efectos secundarios, se usan las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1 / 1,000$ a $< 1/100$
Raros	$\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$
Muy raros	$< 1 / 10.000$

Desconocida	No se pueden calcular las frecuencias sobre la base de los datos disponibles
-------------	--

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: Reacciones de hipersensibilidad (urticaria, exantema)

Desórdenes gastrointestinales:

Muy raros: heces blandas, diarrea (especialmente en dosis altas)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Reacciones alérgicas en la piel

Interacciones: Magnerot® no debe tomarse al mismo tiempo que las tetraciclinas, fluoruro de hierro o fluoruro de sodio, ya que pueden ocasionar interferencia mutua en la absorción enteral.

Los medicamentos concomitantes antes mencionados se deben tomar después de un intervalo de aproximadamente 2 - 3 horas

Dosificación y Grupo Etario: Adultos

Tomar 2 tabletas tres veces al día durante una semana con el fin de restablecer la reserva (equivalente a 196.8 mg, 8.1 mMol ó 16.2 mVal de magnesio). Posteriormente para mantenimiento, se recomienda tomar de 2 a 3 tabletas al día (98.4 mg o 4.05 mMol o 8.1 mVal de magnesio)

Vía de Administración: Magnerot® se administra por vía oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008546 del 10 de Julio de 2017, emitido con base en el concepto del Acta No. 10 de 2017 numeral 3.1.1.4., con el fin de continuar con la aprobación de la Evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.1.4., Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta que:

- La información suministrada no permite establecer el balance riesgo beneficio para las indicaciones solicitadas, toda vez que no se allegan los estudios clínicos requeridos donde se demuestre la eficacia y seguridad del uso del medicamento para la prevención y manejo de la deficiencia de magnesio.
- No es posible establecer un efecto terapeutico basados exclusivamente en signos y sintomas de posibles deficiencias de magnesio que pueden ser explicados por multiples causas.
- La información suministrada no permite establecer el aporte real del ion magnesio en la sal propuesta.
- No se despeja la incertidumbre en relación con el riesgo de tumor detectados en estudios preclínicos.

### 3.1.1.2 RIFANIL®

Expediente : 20110687  
 Radicado : 2016077202 / 2016092427 / 2017085145  
 Fecha : 16/06/2017  
 Interesado : Vesalius Pharma S.A.S  
 Fabricante : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene rifapentina 150 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Rifanil® está indicado en adultos en combinación con uno o más fármacos antituberculosos para el tratamiento de la fase inicial y la fase de continuación de la tuberculosis pulmonar activa causada por cepas susceptibles a la rifapentina. También está indicado en combinación con isoniazida, para la profilaxis en pacientes con tuberculosis latente.

Contraindicaciones: Rifanil® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las rifamicinas o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Rifanil® debe ser administrado con especial precaución a pacientes diagnosticados con el virus de la inmunodeficiencia humana, debido a las potenciales interacciones con los inhibidores de proteasa. Evitar su uso en pacientes con porfiria. Se puede presentar un aumento en el riesgo a desarrollar resistencia a las rifamicinas con regímenes de dosificación muy intermitentes. Rifapentina es teratogénico en animales. Vigilar los signos y síntomas de daño hepático y de reacciones de hipersensibilidad, y de ser

necesario suspender el medicamento. Los fluidos corporales pueden cambiar a una coloración rojo-naranja, pudiendo decolorar lentes de contacto y prótesis dentales. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por tanto se recomienda cambiar ó complementar con otro método de anticoncepción disponible.

#### Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes con rifapentina son: hiperuricemia, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, decoloración de fluidos corporales, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, porfiria, anemia, linfopenia, neutropenia, artralgia, conjuntivitis, cefalea, vómitos, náuseas, erupción cutánea, prurito, anorexia, linfadenopatía.

#### Interacciones:

La rifapentina es un inductor del citocromo P450 y por tanto puede aumentar el metabolismo de ciertos fármacos administrados concomitantemente (tales como inhibidores de proteasa o ciertos inhibidores de transcriptasa inversa) los cuales se metabolizan por esta enzima. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Cuando se administra concomitantemente con dosis fijas de antirretrovirales en pacientes infectados con VIH, no se observan cambios clínicamente significativos en los recuentos de células CD4 o carga viral. Con el uso de Rifanil<sup>®</sup>, se puede requerir un aumento en la dosis de metadona.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Tuberculosis pulmonar activa:

##### Adultos:

Fase inicial: 600 mg dos veces por semana durante 2 meses, con no menos de 72 horas entre dosis, en combinación con uno o más fármacos antituberculosos.

Fase de continuación: 600 mg una vez por semana durante 4 meses, en combinación con isoniazida u otro fármaco antituberculoso adecuado.

##### Profilaxis de la tuberculosis latente:

Debe ser administrado en combinación con isoniazida una vez por semana durante 12 semanas en base al peso corporal del paciente:

Rango de peso	Dosis RIFANIL <sup>®</sup>	Número de tabletas de RIFANIL <sup>®</sup>
---------------	----------------------------	--

Rango de peso	Dosis RIFANIL®	Número de tabletas de RIFANIL®
10-14 kg	300 mg	2
14.1-25 kg	450 mg	3
25.1-32 kg	600 mg	4
32.1-50 kg	750 mg	5
>50 kg	900 mg	6

\* RIFANIL® debe ser administrado junto con alimentos, si es posible.

Vía de Administración: Oral

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. 2017021812 del 26 de mayo de 2017, por medio de la cual se negó la evaluación farmacológica del producto de la referencia, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica.

Mediante Radicado No. 2016077202 del 10 de Junio de 2016, fue solicitada la evaluación farmacológica e inclusión en normas farmacológicas del producto, cuyo principio activo es Rifapentina 150mg y forma farmacéutica, tabletas recubiertas.

Mediante Auto No. 2016012850 del 31 de octubre de 2016, se requirió dar cumplimiento al concepto emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.1.1. Mediante Radicado No. 2016172400 del 01 de diciembre de 2016, se allega la información postcomercialización disponible del producto de la referencia.

Mediante Resolución No. 2017021812 del 26 de mayo de 2017 se niega la evaluación farmacológica por ende se solicita evaluar en conjunto la información técnico-científica, en donde organizaciones internacionales recomiendan e incluyen este medicamento en los esquemas de tratamiento para la Tuberculosis Latente.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada incluyendo los argumentos presentados por el interesado en los que sustenta la información poscomercialización para el principio activo previamente allegada, 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 tableta recubierta contiene rifapentina 150 mg

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas

**Indicaciones:** Rifanil® está indicado en adultos en combinación con uno o más fármacos antituberculosos para el tratamiento de la fase inicial y la fase de continuación de la tuberculosis pulmonar activa causada por cepas susceptibles a la rifapentina. También está indicado en combinación con isoniazida, para la profilaxis en pacientes con tuberculosis latente.

**Contraindicaciones:** Rifanil® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las rifamicinas o a cualquiera de los componentes de la formulación.

**Precauciones y Advertencias:**

Rifanil® debe ser administrado con especial precaución a pacientes diagnosticados con el virus de la inmunodeficiencia humana, debido a las potenciales interacciones con los inhibidores de proteasa. Evitar su uso en pacientes con porfiria. Se puede presentar un aumento en el riesgo a desarrollar resistencia a las rifamicinas con regímenes de dosificación muy intermitentes. Rifapentina es teratogénico en animales. Vigilar los signos y síntomas de daño hepático y de reacciones de hipersensibilidad, y de ser necesario suspender el medicamento. Los fluidos corporales pueden cambiar a una coloración rojo-naranja, pudiendo decolorar lentes de contacto y prótesis dentales. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por tanto se recomienda cambiar ó complementar con otro método de anticoncepción disponible.

**Reacciones Adversas:**

Las reacciones adversas más frecuentes con rifapentina son: hiperuricemia, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, decoloración de fluidos corporales, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, porfiria, anemia, linfopenia, neutropenia, artralgia, conjuntivitis, cefalea, vómitos, náuseas, erupción cutánea, prurito, anorexia, linfadenopatía.

**Interacciones:**

La rifapentina es un inductor del citocromo P450 y por tanto puede aumentar el metabolismo de ciertos fármacos administrados concomitantemente (tales como inhibidores de proteasa o ciertos inhibidores de transcriptasa inversa) los cuales se metabolizan por esta enzima. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Cuando se administra concomitantemente con dosis fijas de

antirretrovirales en pacientes infectados con VIH, no se observan cambios clínicamente significativos en los recuentos de células CD4 o carga viral. Con el uso de Rifanil<sup>®</sup>, se puede requerir un aumento en la dosis de metadona.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Tuberculosis pulmonar activa:

##### Adultos:

**Fase inicial:** 600 mg dos veces por semana durante 2 meses, con no menos de 72 horas entre dosis, en combinación con uno o más fármacos antituberculosos.

**Fase de continuación:** 600 mg una vez por semana durante 4 meses, en combinación con isoniazida u otro fármaco antituberculoso adecuado.

##### Profilaxis de la tuberculosis latente:

Debe ser administrado en combinación con isoniazida una vez por semana durante 12 semanas en base al peso corporal del paciente:

Rango de peso	Dosis RIFANIL <sup>®</sup>	Número de tabletas de RIFANIL <sup>®</sup>
10-14 kg	300 mg	2
14.1-25 kg	450 mg	3
25.1-32 kg	600 mg	4
32.1-50 kg	750 mg	5
>50 kg	900 mg	6

\* RIFANIL<sup>®</sup> debe ser administrado junto con alimentos, si es posible.

**Debe tenerse en cuenta los lineamientos nacionales de la Dirección de promoción y prevención – Ministerio de Salud y Protección Social para el manejo de la Tuberculosis**

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Normas farmacológicas: 4.1.1.4.N10, Rifapentina tableta recubierta 150 mg

**Por último, la Sala considera que el interesado debe allegar un estudio de bioequivalencia in vivo o in vitro de acuerdo a su clasificación biofarmacéutica y las características del producto, junto con la solicitud de Registro sanitario.**

### 3.1.1.3 CEVIMELINA CLORHIDRATO

Expediente : 20127530  
 Radicado : 2017067913 / 2017144377  
 Fecha : 05/10/2017  
 Interesado : The Labs S.A.S

Composición:  
 Cada cápsula contiene 30mg de Cevimelina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas de boca seca y ojo seco en pacientes con síndrome de Sjögren.
- Tratamiento de los pacientes con boca seca (Xerostomía) secundaria a radioterapia por cáncer de cabeza y/o cuello

Contraindicaciones: Cevimelina está contraindicada en pacientes con asma no controlada, hipersensibilidad conocida a cevimelina, y cuando la miosis es indeseable, por ejemplo, en la iritis aguda y en el glaucoma de ángulo estrecho. Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

- La toxicidad se caracteriza por exageración de efectos parasimpatomiméticos que pueden incluir: dolor de cabeza, alteración visual, lagrimeo, sudoración, dificultad respiratoria, espasmo gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea, bloqueo auriculoventricular, taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión, shock, confusión mental, arritmia cardíaca y temblores.
- Administrar con precaución a pacientes con antecedentes de nefrolitiasis o coleditiasis. Las contracciones de la vesícula biliar o del músculo liso biliar podrían precipitar colecistitis, colangitis y obstrucción biliar. Un aumento en el tono del músculo liso ureteral podría teóricamente precipitar cólico renal o reflujo ureteral en pacientes con nefrolitiasis.

Reacciones Adversas:

En estudios de seguridad en pacientes con xerostomía secundaria a radioterapia por cáncer de cabeza y/o cuello, cevimelina se administró a 274 pacientes en dos estudios de un total de 570 pacientes enrolados. El efecto adverso relacionado más frecuente con el tratamiento fue incremento de la sudoración, que se reportó en un 18-19%. La incidencia de los efectos adversos en ambos estudios fue de 41.6% vs. 17.4 de placebo y de 38 vs. 18.6% de placebo, respectivamente. La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada. Los efectos adversos que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes, fueron: dolor de cabeza, fatiga, aumento de la sudoración, eventos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea dispepsia, náusea, estreñimiento, ERGE, infecciones de VRS, rinitis, otros como mareo.

Cevimelina se administró a 1.777 pacientes durante ensayos clínicos en todo el mundo, incluyendo pacientes con síndrome de Sjögren y pacientes con otras condiciones. En los estudios controlados con placebo en pacientes con síndrome de Sjögren en EE.UU., 320 pacientes recibieron cevimelina a dosis de 15 mg tid a 60 mg tid, de los cuales el 93% eran mujeres y el 7% hombres.

La distribución demográfica fue de 90% caucásicos, 5% hispanos, 3% afroamericanos y 2% de otras etnias. En estos estudios, el 14,6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con cevimelina debido a eventos adversos.

Los siguientes eventos fueron reportados en pacientes con síndrome de Sjögren en la incidencia de <3% y ≥1%:

Estreñimiento, temblores, visión anormal, hipertensión, edema periférico, dolor de pecho, mialgia, fiebre, anorexia, dolor en los ojos, la boca dolor de oído, seca, vértigo, dolor de la glándula salival, prurito, síntomas similares a la influenza, infección ocular, dolor postoperatorio, vaginitis, trastorno de la piel, depresión, hipo, hiporreflexia, infección por hongos, sialadenitis, otitis media, erupción eritematosa, neumonía, edema, agrandamiento de las glándulas salivales, alergia, reflujo gastroesofágico, anormalidad ocular, migraña, trastornos dentales, epistaxis, flatulencia, dolor de muelas, estomatitis ulcerativa, anemia, hipoestesia, cistitis, calambres en las piernas, absceso, eructos, moniliasis, palpitaciones, aumento de la amilasa, xeroftalmía, reacción alérgica.

Los siguientes eventos fueron reportados raramente en pacientes tratados con síndrome de Sjögren (<1%): Se desconoce la relación causal.

Trastornos del organismo como un todo: alergia agravada, dolor en el pecho precordial, llanto anormal, hematoma, dolor en las piernas, edema, edema periorbital, el trauma del dolor se activa, palidez, cambió la sensación de temperatura, disminución de peso, aumento de peso, asfixia, edema bucal, síncope, malestar, Edema facial, dolor en el pecho subesternal.

Trastornos cardiovasculares: ECG anormal, trastorno cardíaco, soplo cardíaco, empeoramiento de la hipertensión, hipotensión, arritmia, extrasístoles, inversión de la onda T, taquicardia, taquicardia supraventricular, angina de pecho, infarto de miocardio, pericarditis, embolia pulmonar, isquemia periférica, flebitis superficial, púrpura, profundas Tromboflebitis, trastorno vascular, vasculitis, hipertension.

Enfermedades del Aparato Digestivo: apendicitis, aumento del apetito, colitis ulcerosa, diverticulitis, duodenitis, disfagia, enterocolitis, úlcera gástrica, gastritis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, gingivitis, glositis, hemorragia rectal, hemorroides, íleo, síndrome del intestino irritable, melena, mucositis, estenosis esofágica, esofagitis, hemorragia oral, úlcera péptica, destrucción periodontal, estomatitis, tenesmo, decoloración de la lengua, trastorno de la lengua, lengua geográfica, ulceración de la lengua, caries dental.

Trastornos endocrinos: Aumento de los glucocorticoides, bocio, hipotiroidismo.

Trastornos hematológicos: púrpura trombocitopénica, trombocitemia, trombocitopenia, anemia hipocrómica, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, leucocitosis, linfadenopatía cervical, linfadenopatía

Trastornos hepatobiliares: colelitiasis, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hepatitis viral, aumento de aminostransferasas (ALT, AST).

Trastornos metabólicos y nutricionales: deshidratación, diabetes mellitus, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, sed.

Trastornos musculoesqueléticos: artritis, artritis agravada, la artropatía, la cabeza femoral avascular necrosis, trastorno óseo, bursitis, costocondritis, fascitis plantar, debilidad muscular, osteomielitis, osteoporosis, sinovitis, tendinitis, tenosinovitis.

Neoplasias: carcinoma de células basales, carcinoma escamoso

Trastornos de sistema nervioso: síndrome del túnel carpiano, coma, coordinación anormal, disestesia, discinesia, disfonía, esclerosis múltiple agravado, contracciones musculares involuntarias, neuralgia, neuropatía, parestesia, trastorno del habla, agitación, confusión, despersonalización, depresión agravado, sueños anormales, labilidad emocional, Reacción maníaca, paroniria, somnolencia, pensamiento anormal, hipercinesia, alucinación

Trastornos diversos: caída, intoxicaciones alimentarias, golpe de calor, luxación de la articulación, la hemorragia post-operatorio

Trastornos de defensas: celulitis, herpes simple, herpes zoster, infección bacteriana, infección viral, moniliasis genital, sepsis

Trastornos respiratorios: asma, broncoespasmo, enfermedad obstructiva crónica de vías respiratorias, disnea, hemoptisis, laringitis, úlcera nasal, derrame pleural, pleuresía, congestión pulmonar, fibrosis pulmonar, trastorno respiratorio.

Enfermedades reumatológicas: artritis reumatoide agravada, erupción lupus eritematoso sistémico, síndrome de lupus eritematoso

Trastornos de Piel y apéndices cutáneos: acné, alopecia, quemadura, dermatitis, dermatitis de contacto, dermatitis liquenoide, eczema, furunculosis, hiperqueratosis, liquen plano, decoloración de uñas, alteración de uñas, oniquia, onicomiosis, paroniquia, reacción de fotosensibilidad, rosácea, esclerodermia, seborrea, descoloración, piel seca, exfoliación de la piel, hipertrofia de la piel, ulceración de la piel, urticaria, verruga, erupción ampollosa, piel fría y húmeda.

Trastornos de Órganos de los sentidos: sordera, tinnitus, disminución de la audición, el mareo por movimiento, parosmia, alteración del gusto, blefaritis, cataratas, opacidad corneal, ulceración de la córnea, diplopía, glaucoma, hemorragia ocular de la cámara anterior, queratitis, queratoconjuntivitis, midriasis, miopía, fotopsia, depósitos de la retina, trastornos retinales, escleritis, desprendimiento vítreo.

Trastornos urogenitales: epididimitis, trastorno prostático, la función sexual anormal, amenorrea, neoplasias de mama femenino, neoplasia maligna de mama femenina, dolor de pecho en mujer, citología positiva, dismenorrea, trastorno de endometrio, sangrado intermenstrual, leucorrea, menorragia, trastornos menstruales, quistes ováricos, prurito genital, hemorragia uterina, hemorragia vaginal, vaginitis atrófica, albuminuria, molestias en la vejiga, aumento del nitrógeno ureico en la sangre, disuria, hematuria, trastornos de la micción, nefrosis, nocturia, aumento de nitrógeno no proteico, pielonefritis, cálculo renal, función renal anormal, dolor renal, disuria, trastorno uretral, anomalías de orina, incontinencia urinaria, disminución de flujo de orina, piuria. En un sujeto con LES al recibir concomitante múltiples fármacos, se observó un nivel elevado de ALT luego de la cuarta semana de tratamiento con cevimeлина. En otros dos sujetos que recibieron cevimeлина en los ensayos clínicos, se observaron niveles altos de AST. La importancia de estos hallazgos es desconocida.

Otros eventos adversos (relación desconocida) ocurridos en otros estudios clínicos (población de pacientes diferente de los pacientes con síndrome de Sjögren) son los siguientes:

Síndrome colinérgico, fluctuación de la presión arterial, cardiomegalia, hipotensión postural, afasia, convulsiones, marcha anormal, hiperestesia, parálisis, función sexual anormal, agrandamiento del abdomen, cambios en los hábitos intestinales, hiperplasia

de las encías, obstrucción intestinal, bloqueo de rama, aumento de la creatina fosfocinasa, anormalidades electrolíticas, glucosuria, gota, hiperpotasemia, hiperproteinemia, aumento de deshidrogenasa láctica (LDH), aumento de fosfatasa alcalina, falta de crecimiento, anormalidades plaquetarias, reacción agresiva, amnesia, apatía, delirio, demencia, alucinaciones, impotencia, neurosis, reacción paranoide, trastornos de la personalidad, hiperhemoglobinemia, apnea, atelectasia, bostezos, oliguria, retención urinaria, distensión venosa, linfocitosis.

Eventos adversos Post-comercialización: colecistitis

Interacciones:

Cevimelina debe administrarse con precaución a los pacientes que toman antagonistas beta-adrenérgicos, debido a la posibilidad de trastornos de la conducción.

Los fármacos con efectos parasimpaticomiméticos administrados concurrentemente con cevimelina se puede esperar a tener efectos aditivos. Cevimelina podría interferir con los efectos antimuscarínicos deseables de los fármacos utilizados concomitantemente. Los fármacos que inhiben CYP2D6 y CYP3A3 / 4 también inhiben el metabolismo de cevimelina.

Cevimelina debe usarse con precaución en individuos conocidos o sospechosos de ser deficientes en la actividad de CYP2D6, basándose en la experiencia previa, ya que pueden estar en un mayor riesgo de eventos adversos.

En un estudio in vitro, el citocromo P450 isoenzimas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 no fueron inhibidas por la exposición a cevimelina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 30 mg tres veces al día. No hay suficiente información de seguridad para soportar dosis mayores de 30 mg tid

Condición de venta: Venta con fórmula médica y uso institucional

**Solicitud:** El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010989 del 18 de septiembre de 2017, emitido bajo concepto del Acta No. 17 de 2017 numeral 3.1.1.5., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta que el interesado:

1. No presentó el estudio solicitado (clínico con comparador activo) ni argumenta la no necesidad del mismo.
2. Los resultados de eficacia en los tres estudios clínicos presentados no son consistentes en cuanto al tamaño del efecto, son de corta duración e incluso en uno de los estudios no se muestra diferencia con respecto al placebo.
3. En lo referente a las indicaciones solicitadas, los estudios clínicos presentados no soportan eficacia para uso en ojo seco, y en pacientes con síndrome de Sjögren, las diferencias con respecto al placebo se limitan a modificaciones en la secreción de saliva basal

Cuando se trate de medicamento multifuente de una molécula nueva, la Sala llama la atención sobre la necesidad de presentar estudios de Bioequivalencia in vivo o in vitro dependiendo de su clasificación biofarmaceutica y las características del producto.

### 3.1.1.4 KINALTA®

Expediente : 20136545  
 Radicado : 2017164136  
 Fecha : 10/11/2017  
 Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 125mg de Icotinib Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), localmente avanzado con mutaciones sensibles del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o metastásico.

Icotinib también puede ser usado para el tratamiento de CPCNP metastásico en pacientes que han recibido al menos una quimioterapia previa fallida. Por quimioterapia

previa se entienden aquellos esquemas de quimioterapia combinada que incluyan el uso de un platino.

Para el tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado, con mutación EGFR y metástasis cerebral.

**Contraindicaciones:** Reacción conocida de hipersensibilidad severa al Icotinib.

**Precauciones y advertencias:** No hay disponibilidad de datos de estudios clínicos sobre el uso del producto en niños y mujeres embarazadas. La aparición durante el tratamiento de disnea aguda acompañada de tos, fiebre de bajo grado, molestias respiratorias y baja saturación arterial de oxígeno debe hacer pensar en la instauración de enfermedad pulmonar intersticial; en estos casos, los síntomas pueden progresar rápidamente e incluso causar la muerte. La evaluación radiológica usualmente evidencia infiltrados pulmonares intersticiales. El médico tratante debe monitorizar estrechamente la posibilidad de aparición de enfermedad pulmonar intersticial. En casos de exacerbación de disnea o aparición de disnea severa, se debe descontinuar el producto y realizar las evaluaciones pertinentes. Factores de riesgo para la aparición de enfermedad pulmonar intersticial durante el tratamiento son: uso de cigarrillo, pobre condición física, tejido pulmonar normal menor al 50 % en evaluación tomográfica, edad (> 55 años), y enfermedad cardiaca. Se recomienda la evaluación periódica de las aminotransferasas durante el tratamiento. En vista de la posibilidad de aparición de fatiga y somnolencia, puede impactar en la capacidad de conducir o manipular maquinarias; se sugiere precaución.

**Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más comúnmente reportadas con el uso de Icotinib son rash (40 %), diarrea (18,5 %) y elevación de aminotransferasas (8 %). La mayoría de las reacciones adversas fueron grado I-II, y ocurrieron entre la primera y la tercera semana después de iniciada la medicación. Estas reacciones son reversibles y desaparecen espontáneamente sin tratamiento especial. Otras reacciones reportadas incluyen: náuseas, disfunción hepática, leucopenia, anorexia, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, mucositis oral, melena, sed, hematemesis, úlceras gástricas, gastrectasia, disfunción renal, proteinuria, elevación de urea en sangre, disuria, disfunción renal, disfunción hepática, elevación de bilirrubina, elevación de glutamiltranspeptidasa (GGT), tos, micteroxerosis, epistaxis, disnea, hemoptisis, infección del tracto respiratorio superior, rinorrea, disconfort torácico, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, paroniquia, prurito, xerodermia, síndrome mano-pie, alopecia, acné, dermocromatosis, oftalmodinia, oftalmoxerosis, neutropenia, anemia, trombocitopenia, delirium, hipersomnia, hiponatremia, hiperglicemia, debilidad generalizada, fiebre, mareos, cefalea, disgeusia, edema de las extremidades, derrame pericárdico, palpitaciones, e hipotensión. La enfermedad pulmonar intersticial es una reacción adversa de los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) infrecuente, pero puede ser severa.

Interacciones: Estudios formales de interacción no se han efectuado hasta la fecha. Estudios in vitro muestran que Icotinib es principalmente metabolizado por las vías CYP2C19 y CYP3A4 en el sistema mono oxigenasa del citocromo P450.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: La dosis recomendada de Icotinib Clorhidrato es 125 mg (1 tableta) tres (03) veces al día. De acuerdo a la tolerancia clínica, pudiera ameritarse ajuste de dosis. Cuando los pacientes experimentan reacciones adversas como rash, diarrea, etc., se debe suspender la medicación por 1-2 semanas hasta que los síntomas desaparezcan o mejoren, y luego reiniciar el tratamiento a la dosis convencional (125 mg tres veces al día). En casos de incremento leve de aminotransferasas (ALT y AST < 100 UI/L), se puede continuar el tratamiento con monitorización cercana. En casos de elevación significativa de aminotransferasas (ALT y AST > 100 UI/L), se debe suspender la medicación y monitorizar cercanamente; cuando las aminotransferasas retornen a valores < 100 UI/L, se puede reiniciar el tratamiento. No se recomiendan ajustes de dosis por edad o género

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
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002

**CONCEPTO:** Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado ha presentado información suficiente para demostrar la eficacia y seguridad del medicamento en la indicación propuesta y recomienda aprobar únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 125mg de Icotinib Clorhidrato

**Forma farmacéutica:** Tabletas Recubiertas

**Indicaciones:** Para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), localmente avanzado o metastásico (incluida la cerebral)

con mutaciones sensibles (delección exon 19 y sustitución exon 21) del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con o sin tratamiento previo

**Contraindicaciones:** Reacción conocida de hipersensibilidad severa al Icotinib.

**Precauciones y advertencias:** No hay disponibilidad de datos de estudios clínicos sobre el uso del producto en niños y mujeres embarazadas. La aparición durante el tratamiento de disnea aguda acompañada de tos, fiebre de bajo grado, molestias respiratorias y baja saturación arterial de oxígeno debe hacer pensar en la instauración de enfermedad pulmonar intersticial; en estos casos, los síntomas pueden progresar rápidamente e incluso causar la muerte. La evaluación radiológica usualmente evidencia infiltrados pulmonares intersticiales. El médico tratante debe monitorizar estrechamente la posibilidad de aparición de enfermedad pulmonar intersticial. En casos de exacerbación de disnea o aparición de disnea severa, se debe discontinuar el producto y realizar las evaluaciones pertinentes. Factores de riesgo para la aparición de enfermedad pulmonar intersticial durante el tratamiento son: uso de cigarrillo, pobre condición física, tejido pulmonar normal menor al 50 % en evaluación tomográfica, edad (> 55 años), y enfermedad cardiaca. Se recomienda la evaluación periódica de las aminotransferasas durante el tratamiento. En vista de la posibilidad de aparición de fatiga y somnolencia, puede impactar en la capacidad de conducir o manipular maquinarias; se sugiere precaución.

**Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más comúnmente reportadas con el uso de Icotinib son rash (40 %), diarrea (18,5 %) y elevación de aminotransferasas (8 %). La mayoría de las reacciones adversas fueron grado I-II, y ocurrieron entre la primera y la tercera semana después de iniciada la medicación. Estas reacciones son reversibles y desaparecen espontáneamente sin tratamiento especial. Otras reacciones reportadas incluyen: náuseas, disfunción hepática, leucopenia, anorexia, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, mucositis oral, melena, sed, hematemesis, úlceras gástricas, gastrectasia, disfunción renal, proteinuria, elevación de urea en sangre, disuria, disfunción renal, disfunción hepática, elevación de bilirrubina, elevación de glutamiltranspeptidasa (GGT), tos, micteroxerosis, epistaxis, disnea, hemoptisis, infección del tracto respiratorio superior, rinorrea, disconfort torácico, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, paroniquia, prurito, xerodermia, síndrome mano-pie, alopecia, acné, dermocromatosis, oftalmódinia, oftalmoxerosis, neutropenia, anemia, trombocitopenia, delirium, hipersomnia, hiponatremia, hiperglicemia, debilidad generalizada, fiebre, mareos, cefalea, disgeusia, edema de las extremidades, derrame pericárdico, palpitaciones, e hipotensión. La enfermedad pulmonar intersticial es una reacción adversa de los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) infrecuente, pero puede ser severa.

**Interacciones:** Estudios formales de interacción no se han efectuado hasta la fecha. Estudios in vitro muestran que Icotinib es principalmente metabolizado por las vías CYP2C19 y CYP3A4 en el sistema mono oxigenasa del citocromo P450.

**Vía de administración:** Oral

**Dosificación y Grupo etario:** La dosis recomendada de Icotinib Clorhidrato es 125 mg (1 tableta) tres (03) veces al día. De acuerdo a la tolerancia clínica, pudiera ameritarse ajuste de dosis. Cuando los pacientes experimentan reacciones adversas como rash, diarrea, etc., se debe suspender la medicación por 1-2 semanas hasta que los síntomas desaparezcan o mejoren, y luego reiniciar el tratamiento a la dosis convencional (125 mg tres veces al día). En casos de incremento leve de aminotransferasas (ALT y AST < 100 UI/L), se puede continuar el tratamiento con monitorización cercana. En casos de elevación significativa de aminotransferasas (ALT y AST > 100 UI/L), se debe suspender la medicación y monitorizar cercanamente; cuando las aminotransferasas retornen a valores < 100 UI/L, se puede reiniciar el tratamiento. No se recomiendan ajustes de dosis por edad o género

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

**Norma farmacológica 6.0.0.0.N10**

**Icotinib Clorhidrato tableta recubierta 125mg**

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 Icotinib 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.

### 3.1.1.5 STIVARGA®

Expediente : 20123627  
 Radicado : 2017023567 / 2017122485 / 2017164227  
 Fecha : 10/11/2017  
 Interesado : Bayer S.A  
 Fabricante : Bayer Pharma AG

**Composición:** Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de Regorafenib

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Stivarga está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (HCC) que han recibido tratamiento previo con terapia sistémica.

Contraindicaciones: No hay contraindicación para el uso de Sitavrga

Precauciones y Advertencias: Efectos hepáticos

Con frecuencia, se han observado alteraciones en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT]), aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con Stivarga. Se han informado alteraciones en la prueba de la función hepática (Grado 3 a 4) y disfunción hepática con manifestaciones clínicas (incluidos desenlaces mortales) en una pequeña proporción de pacientes.

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Stivarga y monitorear atentamente (al menos cada dos semanas) durante los primeros 2 meses de tratamiento. Posteriormente, el monitoreo periódico debe continuar al menos una vez por mes y según resulte indicado desde el punto de vista clínico.

Regorafenib es un inhibidor de la uridindifosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1. Puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert.

Para los pacientes en los que se observó deterioro de las pruebas de la función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga (es decir, donde no es evidente ninguna causa alternativa, como una colestasis pos hepática o la progresión de la enfermedad), debe seguirse la modificación de la dosis y el asesoramiento sobre monitoreo en la Tabla 2.

Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática.

Se recomienda efectuar un monitoreo meticuloso de la seguridad general en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que no se ha estudiado Stivarga en esta población y la exposición podría aumentar en estos pacientes.

Pacientes con tumores KRAS mutado

En pacientes con tumores KRAS mutado se observó una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión y se documentó un efecto numéricamente menor de la supervivencia global. Con base en la considerable toxicidad relacionada con el

tratamiento, se recomienda a los médicos evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos cuando se prescriba regorafenib en pacientes con tumores KRAS mutado.

### Hemorragia

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de eventos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron mortales. Se deben monitorear los hemogramas y los parámetros de coagulación en pacientes con afecciones que los predisponen al sangrado y en los que son tratados con anticoagulantes (p. ej., warfarina y otros cumarínicos (femprocoumona) u otros medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de sangrado. En caso de sangrado grave que necesite intervención médica urgente, debe considerarse la suspensión permanente de Stivarga.

Se ha informado perforación gastrointestinal (incluidos desenlaces mortales) y fístulas en pacientes tratados con Stivarga. Se sabe que estos eventos también son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales. Se recomienda la interrupción de Stivarga en pacientes que presentan perforación gastrointestinal o fístula. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con Stivarga después de una perforación gastrointestinal o fístula.

### Isquemia e infarto cardíacos

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de isquemia de miocardio. En pacientes que presentan isquemia y/o infartos cardíacos, se recomienda la interrupción de Stivarga hasta su resolución. La decisión de reiniciar la terapia con Stivarga debe tomarse en función de una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales del paciente individual. Stivarga debe ser suspendido permanentemente si no hay resolución.

No se observó ninguna diferencia entre Stivarga y el placebo en la incidencia de arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes.

### Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR o PRES)

Los signos y los síntomas del RPLS incluyen convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de RPLS requiere confirmación por diagnóstico por imágenes del cerebro. En pacientes que presentan RPLS, se recomienda la suspensión de Stivarga, junto con el control de la hipertensión y el tratamiento médico de apoyo de otros síntomas. No se conoce la seguridad de recomenzar la terapia con Stivarga en pacientes que anteriormente experimentaron RPLS.

### Hipertensión arterial

Stivarga ha sido asociado con un aumento en la incidencia de la hipertensión arterial. Se debe controlar la presión arterial antes del comienzo del tratamiento con Stivarga. Se recomienda monitorear la presión arterial y tratar la hipertensión conforme a la práctica médica estándar. En casos de hipertensión grave o persistente a pesar del tratamiento médico adecuado, Stivarga debe interrumpirse temporalmente y/o se debe reducir la dosis a criterio del médico tratante. En caso de crisis hipertensiva, debe suspenderse la administración de Stivarga.

### Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Stivarga en la cicatrización de heridas. Sin embargo, debido a que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir la cicatrización de heridas o interferir en ellas, se recomienda la interrupción temporal de Stivarga por razones de precaución en pacientes que se realizarán procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica es limitada en cuanto al momento de reiniciar la terapia después de una intervención quirúrgica mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar la terapia con Stivarga después de una intervención quirúrgica mayor debe fundarse en el criterio clínico respecto de la cicatrización adecuada de la herida.

### Toxicidad dermatológica

La reacción cutánea mano-pie (HFSR/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar) y la erupción representan las reacciones adversas dermatológicas a medicamentos observadas con mayor frecuencia con Stivarga. Las medidas para la prevención de la HFSR incluyen control de los callos y uso de almohadillas para los zapatos, y guantes para evitar ejercer presión en las palmas de las manos y las plantas de los pies. El tratamiento de la HFSR puede incluir el uso de cremas queratolíticas (p. ej., cremas a base de urea, ácido salicílico o ácido alfa hidroxil aplicadas con moderación solo en las áreas afectadas) y cremas humectantes (aplicadas en forma abundante) para el alivio sintomático. Se deben considerar la reducción de la dosis y/o la interrupción temporal de Stivarga o, en casos graves o persistentes, la suspensión permanente de Stivarga.

### Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio

Stivarga ha sido asociado con un aumento de la incidencia de alteraciones electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipocalemia) y alteraciones metabólicas (incluidos aumentos en la hormona estimulante de la tiroides, la lipasa y la amilasa). Las alteraciones, por lo general, son de gravedad leve a moderada, no están asociadas con manifestaciones clínicas y no requieren interrupciones o reducciones de la dosis. Se recomienda monitorear los parámetros bioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Stivarga e implementar una terapia de reemplazo adecuada de acuerdo con la práctica clínica estándar, si fuera necesario. Se deben considerar la interrupción o la reducción de la dosis, o la suspensión permanente de Stivarga en caso de alteraciones significativas persistentes o recurrentes.

### Precauciones específicas de la enfermedad – Carcinoma hepatocelular (HCC)

En el estudio fundamental de fase III con control de placebo, los pacientes recibieron una terapia previa con sorafenib. No hay datos suficientes sobre los pacientes que suspendieron la terapia con sorafenib debido a la toxicidad relacionada con el sorafenib, o sólo fue tolerado en dosis bajas (<400 mg diarios) de sorafenib. La tolerabilidad de Stivarga en estos pacientes no ha sido establecida.

### Embarazo

No existen datos sobre el uso de regorafenib en mujeres embarazadas.

En función de su mecanismo de acción, se sospecha que el regorafenib causa lesiones fetales cuando se administra durante el embarazo.

Los estudios en animales han demostrado que hay toxicidad reproductiva.

No debe utilizarse Stivarga durante el embarazo, a menos que sea sumamente necesario y después de una consideración minuciosa de los beneficios para la madre y el riesgo para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si el regorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. En ratas, regorafenib o los metabolitos se excretan en la leche.

No puede descartarse el riesgo para el niño en período de lactancia. El regorafenib podría dañar el crecimiento y el desarrollo del lactante.

Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Stivarga.

### Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de Stivarga en la fertilidad humana. Los resultados de los estudios en animales indican que el regorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina.

### Mujeres con capacidad de concebir/anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con capacidad de concebir que regorafenib puede causar daño al feto. Las mujeres con capacidad de concebir y los hombres deben asegurarse de usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de finalizado el tratamiento.

### Efectos sobre la capacidad de conducir o usar máquinas

### Reacciones Adversas:

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Stivarga se basa en datos de más de 4,800 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos 636 en un estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) metastásico, 132 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y 374 pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC).

Las reacciones adversas al fármaco observadas con mayor frecuencia (= 30%) en pacientes que recibieron Stivarga son dolor, reacción cutánea mano- pie, astenia/fatiga, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión e infección.

Las reacciones adversas al fármaco más serias en los pacientes que recibieron Stivarga son lesión hepática grave, hemorragia, perforación e infección gastrointestinal

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Stivarga se presentan en la Tabla 3. Están clasificadas según la Clase de sistema u órgano. Se utiliza el término más apropiado del MedDRA para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $1/100$  y  $< 1/10$ , poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ; raros:  $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ . Dentro de cada grupo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Stivarga:

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección*			
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)				Queratoacantoma /carcinoma cutáneo de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hipocalcemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia		

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
		Hipomagnesemia Hiperuricemia		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Temblores		Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible (SLPR)
Trastornos cardíacos			Infarto de miocardio Isquemia de miocardio	
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión		Crisis hipertensiva	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis Vómitos Náuseas	Trastornos del gusto Boca seca Reflujo gastroesofágico Gastroenteritis	Perforación gastrointestinal* Fístula gastrointestinal	
Trastornos hepato biliares	Hiperbilirrubinemia Incremento de transaminasas	Aumento de las transaminasas	Lesión hepática grave*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea mano - pie** Erupción	Alopecia Piel seca  Erupción exfoliativa	Trastorno de las uñas Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez musculoesquelética		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia/fatiga Dolor Fiebre Inflamación de la mucosa			
Investigaciones	Pérdida de peso	Aumento de la amilasa		

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
		Aumento de la lipasa Índice internacional normalizado anómalo		

\* Se han informado casos mortales

\*\* Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar en la terminología del MedDRA.

# De acuerdo con los criterios de la lesión hepática inducida por medicamentos (DILI)

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Hemorragia

En los estudios clínicos de fase III controlados con placebo, la incidencia general de hemorragia fue del 18.2% en pacientes tratados con Stivarga y el 9.5% en pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de sangrado en pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 15.2%), más notablemente epistaxis (6.1%). Los eventos mortales en pacientes tratados con Stivarga fueron poco frecuentes (0.7%) e involucraron los eventos cerebrales, respiratorios, gastrointestinales y genitourinarios.

#### Infecciones

En los ensayos de fase III controlados con placebo, se observaron infecciones con más frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que recibieron placebo (todos los grados: 31.6% comparado con 17.2%). La mayoría de las infecciones en los pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad de leve a moderada (Grados 1 y 2: 23.0%) e incluyeron infecciones del aparato urinario (5.7%), nasofaringitis (4.0%) así como también infecciones mucocutáneas e infecciones sistémicas por hongos (3.3%) así como neumonía (2.6%). Se observaron desenlaces mortales asociados con la infección con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga (1.0%) n comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.3%), y fueron principalmente eventos respiratorios.

#### Reacción cutánea mano- pie

En los ensayos clínicos de fase III controlados con placebo, las reacciones cutáneas de manos y pies (HFSR) se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que recibían placebo (todos los grados: 51.4% frente a 6.5% para CRC, 66.7% frente a 15.2% para GIST y 51.3% frente a 7.3% para HCC). En la mayoría de los casos de HFSR en pacientes tratados con Stivarga se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 34.3% para CRC, 44.7% para GIST y 38.8% para HCC). La

incidencia de HFSR de Grado 3 fue del 17.1% (CRC), 22.0% (GIST) y del 12.3% (HCC). Se observó una mayor incidencia de HFSR en pacientes asiáticos tratados con Stivarga (todos los grados: 74.8% para CRC, 88.2% para GIST y 66.5% para HCC y grado 3: 20.5% para CRC, 23.5% para GIST y 13.5% para HCC)

### Hipertensión

En los ensayos de fase III controlado con placebo, la incidencia general de hipertensión fue superior en pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que reciben placebo (29.6% frente al 7.5% para CRC, 59.1% frente al 27.3% para GIST y el 31.0% frente al 6.2% para HCC). En la mayoría de los casos de hipertensión en pacientes tratados con Stivarga se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 20.9 % para CRC, 31.1%, para GIST y 15.8% para HCC). La incidencia de hipertensión de Grado 3 fue del 8.7% (CRC), del 27.3% (GIST) y del 15.2% (HCC). Se informó un caso de hipertensión de Grado 4 en el ensayo de GIST.

### Lesión hepática grave

En la mayoría de los casos de lesión hepática grave, la disfunción hepática tuvo una aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento, y se caracterizó por un patrón hepatocelular de lesiones con elevaciones de transaminasa >20xULN, seguida de un aumento de la bilirrubina. En los ensayos clínicos, se observó una mayor incidencia de lesión hepática grave con desenlace mortal en pacientes japoneses (~1.5%) tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que no eran japoneses (<0.1%).

### Alteraciones en los análisis de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio emergentes del tratamiento observadas en los ensayos de fase III controlados con placebo se muestran en la Tabla 4, Tabla 4a, Tabla 5 y en la Tabla 6:

Tabla 4: Alteraciones en los análisis de laboratorio emergentes del tratamiento informadas en el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico (CORRECT)

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Stivarga más la MAA§ (N=500)			Placebo más la MAA§ (N=253)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Disminución de la hemoglobina	78.5	4.7	0.6	66.3	2.8	0
Disminución del recuento plaquetario	40.5	2.4	0.4	16.8	0.4	0

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Stivarga más la MAA§ (N=500)			Placebo más la MAA§ (N=253)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
Disminución del recuento de neutrófilos	2.8	0.6	0	0	0	0
Disminución del recuento de linfocitos	54.1	9.3	0	34.8	3.6	0.4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del calcio	59.3	1.0	0.2	18.3	1.2	0
Disminución del potasio	25.7	4.3	0	8.3	0.4	0
Disminución del fosfato	57.4	30.5	0.6	11.1	3.6	0
Trastornos hepatobiliares						
Aumento de la bilirrubina	44.6	9.6	2.6	17.1	5.2	3.2
Aumento de la AST	65.0	5.3	0.6	45.6	4.4	0.8
Aumento de la ALT	45.2	4.9	0.6	29.8	2.8	0.4
Trastornos renales y urinarios						
Proteinuria	83.6	1.8	0	61.0	0.8	0
Investigaciones						
Incremento del Índice internacional normalizado (INR)**	23.7	4.2	-	16.6	1.6	-
Aumento de la lipasa	46.0	9.4	2.0	18.7	2.8	1.6
Aumento de la amilasa	25.5	2.2	0.4	16.7	2.0	0.4

§ Mejor atención de apoyo

\* Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), Versión 3.0

\*\* Índice internacional normalizado

# Sin grado 4 denotado en CTCAE, Versión 3.0

En comparación con el ensayo clínico de fase III global en pacientes con CRC (CORRECT), en el que se inscribieron principalmente pacientes caucásicos (~80%), se observó una mayor incidencia de aumentos en las enzimas hepáticas en pacientes tratados con Stivarga en el ensayo clínico de fase III en pacientes asiáticos con CRC (CONCUR), en el que se inscribieron principalmente pacientes de Asia Oriental (>90%).

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Inhibidores/inductores del CYP3A4

Los datos in vitro indican que el regorafenib es metabolizado tanto por el citocromo CYP3A4 como por la Uridina Difosfato Glucuronosiltransferasa UGT1A9.

La administración de ketoconazol (400 mg durante 18 días), un inhibidor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 5) resultó en un aumento

en la exposición media del regorafenib (ABC) de aproximadamente un 33%, y una disminución en la exposición media de los metabolitos activos, M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil) de aproximadamente un 90%. Se recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de la actividad de CYP3A4 (p. ej., claritromicina, jugo de toronja, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina y voriconazol) ya que no se ha estudiado su influencia en la exposición en estado estable de regorafenib y sus metabolitos (M-2 y M-5).

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) resultó en una disminución de la exposición media del regorafenib (ABC) de aproximadamente un 50%, un aumento de 3 a 4 veces la exposición media del metabolito activo M-5, y ningún cambio en la exposición del metabolito activo M-2. Otros inductores potentes de la actividad del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) también pueden aumentar el metabolismo de regorafenib. Dado que una reducción de las concentraciones plasmáticas de regorafenib puede provocar una disminución de la eficacia, deben evitarse los inductores potentes del CYP3A4 o debe considerarse la posibilidad de elegir un medicamento concomitante alternativo sin potencial para inducir el CYP3A4 o con un potencial mínimo de hacerlo.

#### Sustratos de la UGT1A1 y la UGT1A9

Los datos in vitro indican que regorafenib así como su metabolito activo M-2 inhibe la glucuronidación mediada por uridina difosfato glucuronosiltransferasas UGT1A1 y UGT1A9, mientras que el M-5 solo inhibe UGT1A1 en concentraciones que se obtienen in vivo en estado estable.

La administración de regorafenib con una pausa de 5 días antes de la administración de irinotecán produjo un incremento de aproximadamente el 44% en la exposición media (ABC) de SN-38, un sustrato de la UGT1A1 y un metabolito activo del irinotecán. También se observó un aumento en el ABC de irinotecán de aproximadamente 28%. Esto indica que la administración concomitante de regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de UGT1A1 y UGT1A9.

#### Proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y sustratos de glucoproteína-P

La administración de regorafenib (160 mg durante 14 días) antes de la administración de una sola dosis de rosuvastatina (5 mg), un sustrato de BCRP, resultó en un aumento de 3.8 veces en la exposición media (AUC) de rosuvastatina y un incremento de 4.6 veces en la C máx.

Esto indica que la co-administración de regorafenib puede incrementar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de BCRP concomitantemente (p. ej., metotrexato, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, se recomienda monitorear

estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de aumento de la exposición a sustratos de BCRP.

#### Sustratos selectivos de las isoformas del CYP

Los datos in vitro indican que el regorafenib es un inhibidor competitivo de los citocromos CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 en concentraciones que se alcanzan in vivo en estado estable (concentración plasmática pico de 8.1 micromolar). La potencia inhibitoria in vitro hacia el CYP3A4 y CYP2C19 fue menos pronunciada.

Se llevó a cabo un estudio clínico de sustrato por sonda para evaluar el efecto de 14 días de dosis con 160 mg de regorafenib en la farmacocinética de los sustratos por sonda de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP 2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (midazolam).

Los datos farmacocinéticos indican que el regorafenib puede administrarse concomitantemente con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin una interacción medicamentosa clínicamente significativa.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de Stivarga cada uno con 40 mg de regorafenib), administrado por vía oral una vez por día durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia para completar un ciclo de 4 semanas.

Stivarga debe tomarse a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua después de una comida ligera.

Si se omite una dosis de Stivarga, debe tomarse el mismo día tan pronto como el paciente lo recuerde. El paciente no debe tomar dos dosis el mismo día para compensar una dosis omitida. El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

#### Tabla 1: Modificaciones de la dosis

Es posible que se requieran interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. Las modificaciones de la dosis se aplicarán en pasos de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria más baja recomendada es de 80 mg. La dosis diaria máxima es de 160mg.

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de una reacción cutánea mano-pie (HFSR)/ síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)

Grado de toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
Grado 1	Cualquiera	Mantener la dosis e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo para un alivio sintomático.
Grado 2	1ª aparición	Disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido) e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo. Si no aparece ninguna mejora a pesar de la reducción de la dosis, interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un Grado de 0 a 1. Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante.
	Ninguna mejoría en el término de 7 días o 2ª aparición	Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante.
	3ª aparición	Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante.
	4ª aparición	Suspender el tratamiento
Grado 3	1ª aparición	Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico tratante.
	2ª aparición	Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido).
	3.ª aparición	Suspender el tratamiento

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de deterioro de las pruebas de función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga consulte la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de alteraciones en las pruebas de función hepática relacionadas con el medicamento.

Elevaciones observadas de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
≤ 5 veces límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) (máximo Grado 2)	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento con Stivarga. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que las transaminasas regresen a < 3 veces el ULN (Grado 1) o al valor inicial.
> 5 veces el ULN ≤ 20 veces el ULN (Grado 3)	1ª aparición	Interrumpir el tratamiento con Stivarga. Monitorear las transaminasas semanalmente hasta que regresen a < 3 veces el ULN o al valor inicial. Reiniciar: Si el beneficio potencial supera el riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento con Stivarga, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) y monitorear la función hepática semanalmente durante al menos 4 semanas.
	Reaparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.
> 20 veces el ULN (Grado 4)	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.
> 3 veces el ULN (Grado 2 o mayor) con bilirrubina > 2 veces el ULN	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que se resuelva o regrese al valor inicial. <u>Excepción:</u> los pacientes con síndrome de Gilbert que presentan transaminasas elevadas deben ser tratados según las recomendaciones descritas anteriormente para la elevación de ALT y/o AST respectiva observada.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

El regorafenib se elimina principalmente por vía hepática. No se observaron diferencias clínicamente importantes entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) en comparación con los pacientes con función hepática normal. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Se recomienda el monitoreo atento de la seguridad general en estos pacientes.

No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), ya que no se ha estudiado a Stivarga en esta población.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos disponibles indican una exposición similar de regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave en comparación con los pacientes con función renal normal. No se dispone de datos clínicos para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

#### Diferencias étnicas

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en la exposición o la eficacia entre los pacientes de diferentes grupos étnicos. No es necesario ajustar la dosis según la etnia. Se observó mayor incidencia de reacción cutánea mano- pie (HFSR), anomalías graves en la prueba de la función hepática y disfunción hepática en pacientes asiáticos (particularmente en japoneses) tratados con Stivarga en

Vía de Administración: Oral

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. 2017009095, emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.1.1., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 09 / 17 de Octubre de 2016.
- Información para prescribir versión 09 / 17 de Octubre de 2016

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y medicamentos biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia teniendo en cuenta que los resultados finales del estudio fase III RESORCE permiten establecer un balance riesgo beneficio favorable y adiconamente, las inquietudes en relación con la seguridad manifestadas por la sala, son consideradas en el plan de gestión de riesgos en el que incluye el programa de seguimiento a pacientes. La información farmacológica para el producto de la referencia debe quedar únicamente así:

**Composición:** Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de Regorafenib

**Forma farmacéutica:** Comprimidos Recubiertos

**Indicaciones:** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (HCC) que han tolerado Sorafenib y la enfermedad ha progresado, se encuentren en estado funcional ECOG 0-1 y que hayan suspendido el Sorafenib en las seis semanas anteriores.

**Contraindicaciones:** No hay contraindicación para el uso de Sitavrga

**Precauciones y Advertencias:** Efectos hepáticos

Con frecuencia, se han observado alteraciones en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT]), aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con Stivarga. Se han informado alteraciones en la prueba de la función hepática (Grado 3 a 4) y disfunción hepática con manifestaciones clínicas (incluidos desenlaces mortales) en una pequeña proporción de pacientes.

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Stivarga y monitorear atentamente (al menos cada dos semanas) durante los primeros 2 meses de tratamiento. Posteriormente, el monitoreo periódico debe continuar al menos una vez por mes y según resulte indicado desde el punto de vista clínico.

Regorafenib es un inhibidor de la uridindifosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1. Puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert.

Para los pacientes en los que se observó deterioro de las pruebas de la función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga (es decir, donde no es evidente ninguna causa alternativa, como una colestasis pos hepática o la progresión de la enfermedad), debe seguirse la modificación de la dosis y el asesoramiento sobre monitoreo en la Tabla 2.

Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática.

Se recomienda efectuar un monitoreo meticuloso de la seguridad general en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que no se ha estudiado Stivarga en esta población y la exposición podría aumentar en estos pacientes.

**Pacientes con tumores KRAS mutado**

En pacientes con tumores KRAS mutado se observó una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión y se documentó un efecto numéricamente menor de la supervivencia global. Con base en la considerable toxicidad relacionada con el tratamiento, se recomienda a los médicos evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos cuando se prescriba regorafenib en pacientes con tumores KRAS mutado.

### Hemorragia

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de eventos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron mortales. Se deben monitorear los hemogramas y los parámetros de coagulación en pacientes con afecciones que los predisponen al sangrado y en los que son tratados con anticoagulantes (p. ej., warfarina y otros cumarínicos (femprocoumona) u otros medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de sangrado. En caso de sangrado grave que necesite intervención médica urgente, debe considerarse la suspensión permanente de Stivarga.

Se ha informado perforación gastrointestinal (incluidos desenlaces mortales) y fístulas en pacientes tratados con Stivarga. Se sabe que estos eventos también son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales. Se recomienda la interrupción de Stivarga en pacientes que presentan perforación gastrointestinal o fístula. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con Stivarga después de una perforación gastrointestinal o fístula.

### Isquemia e infarto cardíacos

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de isquemia de miocardio. En pacientes que presentan isquemia y/o infartos cardíacos, se recomienda la interrupción de Stivarga hasta su resolución. La decisión de reiniciar la terapia con Stivarga debe tomarse en función de una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales del paciente individual. Stivarga debe ser suspendido permanentemente si no hay resolución.

No se observó ninguna diferencia entre Stivarga y el placebo en la incidencia de arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes.

### Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR o PRES)

Los signos y los síntomas del RPLS incluyen convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión

asociada. Un diagnóstico de RPLS requiere confirmación por diagnóstico por imágenes del cerebro. En pacientes que presentan RPLS, se recomienda la suspensión de Stivarga, junto con el control de la hipertensión y el tratamiento médico de apoyo de otros síntomas. No se conoce la seguridad de recomenzar la terapia con Stivarga en pacientes que anteriormente experimentaron RPLS.

### Hipertensión arterial

Stivarga ha sido asociado con un aumento en la incidencia de la hipertensión arterial. Se debe controlar la presión arterial antes del comienzo del tratamiento con Stivarga. Se recomienda monitorear la presión arterial y tratar la hipertensión conforme a la práctica médica estándar. En casos de hipertensión grave o persistente a pesar del tratamiento médico adecuado, Stivarga debe interrumpirse temporalmente y/o se debe reducir la dosis a criterio del médico tratante. En caso de crisis hipertensiva, debe suspenderse la administración de Stivarga.

### Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Stivarga en la cicatrización de heridas. Sin embargo, debido a que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir la cicatrización de heridas o interferir en ellas, se recomienda la interrupción temporal de Stivarga por razones de precaución en pacientes que se realizarán procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica es limitada en cuanto al momento de reiniciar la terapia después de una intervención quirúrgica mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar la terapia con Stivarga después de una intervención quirúrgica mayor debe fundarse en el criterio clínico respecto de la cicatrización adecuada de la herida.

### Toxicidad dermatológica

La reacción cutánea mano-pie (HFSR/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar) y la erupción representan las reacciones adversas dermatológicas a medicamentos observadas con mayor frecuencia con Stivarga. Las medidas para la prevención de la HFSR incluyen control de los callos y uso de almohadillas para los zapatos, y guantes para evitar ejercer presión en las palmas de las manos y las plantas de los pies. El tratamiento de la HFSR puede incluir el uso de cremas queratolíticas (p. ej., cremas a base de urea, ácido salicílico o ácido alfa hidroxil aplicadas con moderación solo en las áreas afectadas) y cremas humectantes (aplicadas en forma abundante) para el alivio sintomático. Se deben considerar la reducción de la dosis y/o la interrupción temporal de Stivarga o, en casos graves o persistentes, la suspensión permanente de Stivarga.

### Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio

Stivarga ha sido asociado con un aumento de la incidencia de alteraciones electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e

hipocalcemia) y alteraciones metabólicas (incluidos aumentos en la hormona estimulante de la tiroides, la lipasa y la amilasa). Las alteraciones, por lo general, son de gravedad leve a moderada, no están asociadas con manifestaciones clínicas y no requieren interrupciones o reducciones de la dosis. Se recomienda monitorear los parámetros bioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Stivarga e implementar una terapia de reemplazo adecuada de acuerdo con la práctica clínica estándar, si fuera necesario. Se deben considerar la interrupción o la reducción de la dosis, o la suspensión permanente de Stivarga en caso de alteraciones significativas persistentes o recurrentes.

#### Precauciones específicas de la enfermedad – Carcinoma hepatocelular (HCC)

En el estudio fundamental de fase III con control de placebo, los pacientes recibieron una terapia previa con sorafenib. No hay datos suficientes sobre los pacientes que suspendieron la terapia con sorafenib debido a la toxicidad relacionada con el sorafenib, o sólo fue tolerado en dosis bajas (<400 mg diarios) de sorafenib. La tolerabilidad de Stivarga en estos pacientes no ha sido establecida.

#### Embarazo

No existen datos sobre el uso de regorafenib en mujeres embarazadas.

En función de su mecanismo de acción, se sospecha que el regorafenib causa lesiones fetales cuando se administra durante el embarazo.

Los estudios en animales han demostrado que hay toxicidad reproductiva.

No debe utilizarse Stivarga durante el embarazo, a menos que sea sumamente necesario y después de una consideración minuciosa de los beneficios para la madre y el riesgo para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si el regorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. En ratas, regorafenib o los metabolitos se excretan en la leche.

No puede descartarse el riesgo para el niño en período de lactancia. El regorafenib podría dañar el crecimiento y el desarrollo del lactante.

Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Stivarga.

#### Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de Stivarga en la fertilidad humana. Los resultados de los estudios en animales indican que el regorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina.

#### Mujeres con capacidad de concebir/anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con capacidad de concebir que regorafenib puede causar daño al feto. Las mujeres con capacidad de concebir y los hombres deben asegurarse de usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de finalizado el tratamiento.

### Efectos sobre la capacidad de conducir o usar máquinas

#### Reacciones Adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Stivarga se basa en datos de más de 4,800 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos 636 en un estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) metastásico, 132 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y 374 pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC).

Las reacciones adversas al fármaco observadas con mayor frecuencia (= 30%) en pacientes que recibieron Stivarga son dolor, reacción cutánea mano- pie, astenia/fatiga, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión e infección.

Las reacciones adversas al fármaco más serias en los pacientes que recibieron Stivarga son lesión hepática grave, hemorragia, perforación e infección gastrointestinal

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Stivarga se presentan en la Tabla 3. Están clasificadas según la Clase de sistema u órgano. Se utiliza el término más apropiado del MedDRA para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas al fármaco se agrupan de acuerdo con su frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $1/100$  y  $< 1/10$ , poco frecuentes:  $= \geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ; raros:  $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ , muy raros:  $< 1/10.000$ . Dentro de cada grupo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Stivarga:

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección*			
Neoplasias benignas, malignas				Queratoacantoma/carcinoma cutáneo de células

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)				escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hipocalemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hiperuricemia		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Temblores		Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
Trastornos cardíacos			Infarto de miocardio Isquemia de miocardio	
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión		Crisis hipertensiva	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis Vómitos Náuseas	Trastornos del gusto Boca seca Reflujo gastroesofágico Gastroenteritis	Perforación gastrointestinal* Fístula gastrointestinal	
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia Incremento de transaminasas	Aumento de las transaminasas	Lesión hepática grave*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea mano - pie** Erupción	Alopecia Piel seca  Erupción exfoliativa	Trastorno de las uñas Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido		Rigidez musculoesquelética		

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
conjuntivo				
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia/fatiga Dolor Fiebre Inflamación de la mucosa			
Investigaciones	Pérdida de peso	Aumento de la amilasa Aumento de la lipasa Índice internacional normalizado anómalo		

\* Se han informado casos mortales

\*\* Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar en la terminología del MedDRA.

# De acuerdo con los criterios de la lesión hepática inducida por medicamentos (DILI)

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Hemorragia

En los estudios clínicos de fase III controlados con placebo, la incidencia general de hemorragia fue del 18.2% en pacientes tratados con Stivarga y el 9.5% en pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de sangrado en pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 15.2%), más notablemente epistaxis (6.1%). Los eventos mortales en pacientes tratados con Stivarga fueron poco frecuentes (0.7%) e involucraron los eventos cerebrales, respiratorios, gastrointestinales y genitourinarios.

### Infecciones

En los ensayos de fase III controlados con placebo, se observaron infecciones con más frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que recibieron placebo (todos los grados: 31.6% comparado con 17.2%). La mayoría de las infecciones en los pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad de leve a moderada (Grados 1 y 2: 23.0%) e incluyeron infecciones del aparato urinario (5.7%), nasofaringitis (4.0%) así como también infecciones mucocutáneas e infecciones sistémicas por hongos (3.3%) así como neumonía (2.6%). Se observaron desenlaces mortales asociados con la infección con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga (1.0%) n comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.3%), y fueron principalmente eventos respiratorios.

### Reacción cutánea mano- pie

En los ensayos clínicos de fase III controlados con placebo, las reacciones cutáneas de manos y pies (HFSR) se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que recibían placebo (todos los grados: 51.4% frente a 6.5% para CRC, 66.7% frente a 15.2% para GIST y 51.3% frente a 7.3% para HCC). En la mayoría de los casos de HFSR en pacientes tratados con Stivarga se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 34.3% para CRC, 44.7% para GIST y 38.8% para HCC). La incidencia de HFSR de Grado 3 fue del 17.1% (CRC), 22.0% (GIST) y del 12.3% (HCC). Se observó una mayor incidencia de HFSR en pacientes asiáticos tratados con Stivarga (todos los grados: 74.8% para CRC, 88.2% para GIST y 66.5% para HCC y grado 3: 20.5% para CRC, 23.5% para GIST y 13.5% para HCC)

### Hipertensión

En los ensayos de fase III controlado con placebo, la incidencia general de hipertensión fue superior en pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que reciben placebo (29.6% frente al 7.5% para CRC, 59.1% frente al 27.3% para GIST y el 31.0% frente al 6.2% para HCC). En la mayoría de los casos de hipertensión en pacientes tratados con Stivarga se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 20.9 % para CRC, 31.1%, para GIST y 15.8% para HCC). La incidencia de hipertensión de Grado 3 fue del 8.7% (CRC), del 27.3% (GIST) y del 15.2% (HCC). Se informó un caso de hipertensión de Grado 4 en el ensayo de GIST.

### Lesión hepática grave

En la mayoría de los casos de lesión hepática grave, la disfunción hepática tuvo una aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento, y se caracterizó por un patrón hepatocelular de lesión con elevaciones de transaminasa >20xULN, seguida de un aumento de la bilirrubina. En los ensayos clínicos, se observó una mayor incidencia de lesión hepática grave con desenlace mortal en pacientes japoneses (~1.5%) tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que no eran japoneses (<0.1%).

### Alteraciones en los análisis de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio emergentes del tratamiento observadas en los ensayos de fase III controlados con placebo se muestran en la Tabla 4, Tabla 4a, Tabla 5 y en la Tabla 6:

**Tabla 4: Alteraciones en los análisis de laboratorio emergentes del tratamiento informadas en el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico (CORRECT)**

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Stivarga más la MAA§ (N=500)			Placebo más la MAA§ (N=253)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Disminución de la hemoglobina	78.5	4.7	0.6	66.3	2.8	0
Disminución del recuento plaquetario	40.5	2.4	0.4	16.8	0.4	0
Disminución del recuento de neutrófilos	2.8	0.6	0	0	0	0
Disminución del recuento de linfocitos	54.1	9.3	0	34.8	3.6	0.4
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Disminución del calcio	59.3	1.0	0.2	18.3	1.2	0
Disminución del potasio	25.7	4.3	0	8.3	0.4	0
Disminución del fosfato	57.4	30.5	0.6	11.1	3.6	0
<b>Trastornos hepatobiliares</b>						
Aumento de la bilirrubina	44.6	9.6	2.6	17.1	5.2	3.2
Aumento de la AST	65.0	5.3	0.6	45.6	4.4	0.8
Aumento de la ALT	45.2	4.9	0.6	29.8	2.8	0.4
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
Proteinuria	83.6	1.8	0	61.0	0.8	0
<b>Investigaciones</b>						
Incremento del Índice internacional normalizado (INR)**	23.7	4.2	-	16.6	1.6	-
Aumento de la lipasa	46.0	9.4	2.0	18.7	2.8	1.6
Aumento de la amilasa	25.5	2.2	0.4	16.7	2.0	0.4

§ Mejor atención de apoyo

\* Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), Versión 3.0

\*\* Índice internacional normalizado

# Sin grado 4 denotado en CTCAE, Versión 3.0

En comparación con el ensayo clínico de fase III global en pacientes con CRC (CORRECT), en el que se inscribieron principalmente pacientes caucásicos (~80%), se observó una mayor incidencia de aumentos en las enzimas hepáticas en pacientes tratados con Stivarga en el ensayo clínico de fase III en pacientes asiáticos con CRC (CONCUR), en el que se inscribieron principalmente pacientes de Asia Oriental (>90%).

**Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **Inhibidores/inductores del CYP3A4**

Los datos *in vitro* indican que el regorafenib es metabolizado tanto por el citocromo CYP3A4 como por la Uridina Difosfato Glucuronosiltransferasa UGT1A9.

La administración de ketoconazol (400 mg durante 18 días), un inhibidor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 5) resultó en un aumento en la exposición media del regorafenib (ABC) de aproximadamente un 33%, y una disminución en la exposición media de los metabolitos activos, M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil) de aproximadamente un 90%. Se recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de la actividad de CYP3A4 (p. ej., claritromicina, jugo de toronja, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina y voriconazol) ya que no se ha estudiado su influencia en la exposición en estado estable de regorafenib y sus metabolitos (M-2 y M-5).

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) resultó en una disminución de la exposición media del regorafenib (ABC) de aproximadamente un 50%, un aumento de 3 a 4 veces la exposición media del metabolito activo M-5, y ningún cambio en la exposición del metabolito activo M-2. Otros inductores potentes de la actividad del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) también pueden aumentar el metabolismo de regorafenib. Dado que una reducción de las concentraciones plasmáticas de regorafenib puede provocar una disminución de la eficacia, deben evitarse los inductores potentes del CYP3A4 o debe considerarse la posibilidad de elegir un medicamento concomitante alternativo sin potencial para inducir el CYP3A4 o con un potencial mínimo de hacerlo.

#### **Sustratos de la UGT1A1 y la UGT1A9**

Los datos *in vitro* indican que regorafenib así como su metabolito activo M-2 inhibe la glucuronidación mediada por uridina difosfato glucuronosiltransferasas UGT1A1 y UGT1A9, mientras que el M-5 solo inhibe UGT1A1 en concentraciones que se obtienen *in vivo* en estado estable.

La administración de regorafenib con una pausa de 5 días antes de la administración de irinotecán produjo un incremento de aproximadamente el 44% en la exposición media (ABC) de SN-38, un sustrato de la UGT1A1 y un metabolito activo del irinotecán. También se observó un aumento en el ABC de irinotecán de aproximadamente 28%. Esto indica que la administración concomitante de regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de UGT1A1 y UGT1A9.

#### **Proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y sustratos de glucoproteína-P**

La administración de regorafenib (160 mg durante 14 días) antes de la administración de una sola dosis de rosuvastatina (5 mg), un sustrato de BCRP, resultó en un aumento de 3.8 veces en la exposición media (AUC) de rosuvastatina y un incremento de 4.6 veces en la C máx.

Esto indica que la co-administración de regorafenib puede incrementar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de BCRP concomitantemente (p. ej., metotrexato, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de aumento de la exposición a sustratos de BCRP.

#### Sustratos selectivos de las isoformas del CYP

Los datos in vitro indican que el regorafenib es un inhibidor competitivo de los citocromos CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 en concentraciones que se alcanzan in vivo en estado estable (concentración plasmática pico de 8.1 micromolar). La potencia inhibitoria in vitro hacia el CYP3A4 y CYP2C19 fue menos pronunciada.

Se llevó a cabo un estudio clínico de sustrato por sonda para evaluar el efecto de 14 días de dosis con 160 mg de regorafenib en la farmacocinética de los sustratos por sonda de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP 2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (midazolam).

Los datos farmacocinéticos indican que el regorafenib puede administrarse concomitantemente con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin una interacción medicamentosa clínicamente significativa.

#### Dosificación y Grupo Etario:

#### Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de Stivarga cada uno con 40 mg de regorafenib), administrado por vía oral una vez por día durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia para completar un ciclo de 4 semanas.

Stivarga debe tomarse a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua después de una comida ligera.

Si se omite una dosis de Stivarga, debe tomarse el mismo día tan pronto como el paciente lo recuerde. El paciente no debe tomar dos dosis el mismo día para compensar una dosis omitida. El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

**Tabla 1: Modificaciones de la dosis**

Es posible que se requieran interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. Las modificaciones de la dosis se aplicarán en pasos de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria más baja recomendada es de 80 mg. La dosis diaria máxima es de 160mg.

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de una reacción cutánea mano-pie (HFSR)/ síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)

Grado de toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
Grado 1	Cualquiera	Mantener la dosis e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo para un alivio sintomático.
Grado 2	1ª aparición	Disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido) e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo Si no aparece ninguna mejora a pesar de la reducción de la dosis, interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un Grado de 0 a 1. Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante.
	Ninguna mejoría en el término de 7 días o 2ª aparición	Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante.
	3ª aparición	Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante
	4ª aparición	Suspender el tratamiento
Grado 3	1ª aparición	Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico tratante
	2ª aparición	Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido).
	3.ª aparición	Suspender el tratamiento

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de deterioro de las pruebas de función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga consulte la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de alteraciones en las pruebas de función hepática relacionadas con el medicamento.

Elevaciones observadas de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
≤ 5 veces límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) (máximo Grado 2)	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento con Stivarga. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que las transaminasas regresen a < 3 veces el ULN (Grado 1) o al valor inicial.
> 5 veces el ULN ≤ 20 veces el ULN (Grado 3)	1ª aparición	Interrumpir el tratamiento con Stivarga. Monitorear las transaminasas semanalmente hasta que regresen a < 3 veces el ULN o al valor inicial. Reiniciar: Si el beneficio potencial supera el riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento con Stivarga, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) y monitorear la función hepática semanalmente durante al menos 4 semanas.
	Reaparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.
> 20 veces el ULN (Grado 4)	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.
> 3 veces el ULN (Grado 2 o mayor) con bilirrubina > 2 veces el ULN	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que se resuelva o regrese al valor inicial. <u>Excepción:</u> los pacientes con síndrome de Gilbert que presentan transaminasas elevadas deben ser tratados según las recomendaciones descritas anteriormente para la elevación de ALT y/o AST respectiva observada.

### Pacientes con insuficiencia hepática

El regorafenib se elimina principalmente por vía hepática. No se observaron diferencias clínicamente importantes entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) en comparación con los pacientes con función hepática normal. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

**Se recomienda el monitoreo atento de la seguridad general en estos pacientes. No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), ya que no se ha estudiado a Stivarga en esta población.**

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

**Los datos clínicos disponibles indican una exposición similar de regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave en comparación con los pacientes con función renal normal. No se dispone de datos clínicos para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.**

#### **Diferencias étnicas**

**En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en la exposición o la eficacia entre los pacientes de diferentes grupos étnicos. No es necesario ajustar la dosis según la etnia. Se observó mayor incidencia de reacción cutánea mano- pie (HFSR), anomalías graves en la prueba de la función hepática y disfunción hepática en pacientes asiáticos (particularmente en japoneses) tratados con Stivarga en**

**Vía de Administración: Oral**

**Condición de Venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional**

**Norma farmacológica 6.0.0.0.N10**

**Regorafenib comprimido recubierto x 40 mg**

**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 Regorafenib 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.**

**Finalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la información conceptuada y el Plan de gestión de riesgo, PGR al momento de radicar la solicitud de Registro sanitario debe incluir: las medidas adicionales a la farmacovigilancia pasiva o de rutina y a las actividades de MMR enfocadas al etiquetado e inserto del medicamento, precisar las estrategias de comunicación y educación dirigidas a los profesionales de la salud que prescriban el medicamento, con el objetivo de fortalecer el conocimiento de los riesgos identificados y los riesgos potenciales**

### 3.1.1.6 JAVLOR®

Expediente : 20125941  
 Radicado : 2017050837 / 2017142658 / 2017157687  
 Fecha : 30/10/2017  
 Interesado : Biotoscana S.A.  
 Fabricante : Pierre Fabre Médicament Production

#### Composición:

Cada vial por 2mL contiene 50mg de Vinflunina ditartrato  
 Cada vial por 10mL contiene 250mg de Vinflunina ditartrato

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión (infusión)

Indicaciones: Javlor está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado o metastásico de células transicionales del tracto urotelial en los que haya fracasado un tratamiento previo que incluyera derivados de platino.

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de vinflunina en pacientes con estadio funcional  $\geq 2$ .

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a otros alcaloides de la vinca.

Infección grave actual o reciente (menos de 2 semanas).

Recuentos basales RAN  $< 1.500/mm^3$  en la primera administración, recuentos basales RAN  $< 1.000/mm^3$  en administraciones posteriores.

Plaquetas  $< 100.000/mm^3$ .

Lactancia.

Precauciones y advertencias: Toxicidad hematológica

La neutropenia, la leucopenia, la anemia y la trombocitopenia son reacciones adversas frecuentes a vinflunina. Debe realizarse una adecuada evaluación del recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del RAN, los valores de plaquetas y de hemoglobina antes de la administración de vinflunina en perfusión.

El inicio con vinflunina está contraindicado en pacientes con recuentos basales RAN  $< 1.500/mm^3$  o plaquetas  $< 100.000/mm^3$ . En administraciones posteriores, la vinflunina está contraindicada en pacientes con un recuento basal RAN  $< 1.000/mm^3$  o plaquetas  $< 100.000/mm^3$ . La dosis recomendada debe reducirse en pacientes con toxicidad hematológica.

### Trastornos gastrointestinales

El estreñimiento de Grado  $\geq 3$  se produjo en el 15,3% de los pacientes tratados. El estreñimiento de Grado 3 se define en los NCI CTC como un estreñimiento grave que requiere una evacuación manual o un enema, el estreñimiento de Grado 4 es una obstrucción o megacolon tóxico. El estreñimiento es reversible y puede prevenirse con medidas dietéticas especiales como la hidratación oral, la ingesta de fibra, y con la administración de laxantes como estimulantes laxantes o ablandadores fecales desde el día 1 al día 5 ó 7 del ciclo de tratamiento. Los pacientes con alto riesgo de sufrir estreñimiento (tratamiento concomitante con opiáceos, carcinomas peritoneales, masas abdominales, cirugía mayor abdominal previa) deberán ser tratados con un laxante osmótico, una vez al día por la mañana antes del desayuno, desde el día 1 hasta el día 7.

En caso de estreñimiento de Grado 2, definido como que requiere laxantes, de 5 días o más de duración o de Grado  $\geq 3$  de cualquier duración, debe ajustarse la dosis de vinflunina.

En caso de cualquier toxicidad gastrointestinal de Grado  $\geq 3$  (excepto vómitos o náuseas) o de mucositis (Grado 2 de 5 días o más de duración o Grado  $\geq 3$  de cualquier duración), es necesario un ajuste de dosis. El Grado 2 se define como “moderado”, el Grado 3 como “grave” y el Grado 4 como “amenaza para la vida”.

### Trastornos cardíacos

Se han observado pocos casos de prolongación del intervalo QT tras la administración de vinflunina. Este efecto puede llevar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, aunque no se observaron casos de arritmias ventriculares en pacientes en tratamiento con vinflunina. A pesar de ello, Javlor debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo aumentado de sufrir proarritmias (p.e. insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de prolongación del intervalo QT, hipotasemia). No se recomienda el uso concomitante de dos o más medicamentos que prolonguen el intervalo QT/QTc.

Se recomienda especial atención al administrar vinflunina a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio/isquemia o angina de pecho. Pueden producirse acontecimientos cardíacos isquémicos, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. Por lo tanto, los pacientes tratados con Javlor deben ser controlados cuidadosamente por los médicos para poder detectar la aparición de acontecimientos cardíacos. Deben tomarse medidas de precaución en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y evaluar detenida y regularmente la relación beneficio/riesgo. Deberá considerarse la interrupción de Javlor en pacientes que desarrollen isquemia cardíaca.

### Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se han observado casos de SEPR después de la administración de vinflunina.

Los síntomas clínicos típicos son, con diferentes grados: neurológicos (cefalea, confusión, convulsiones, trastornos visuales), sistémicos (hipertensión), y gastrointestinales (náuseas, vómitos). Los signos radiológicos son anomalías de la materia blanca de las regiones cerebrales posteriores. En los pacientes que desarrollan síntomas de SEPR se debe controlar la presión arterial. Para confirmar el diagnóstico, se recomiendan las imágenes cerebrales.

Los síntomas clínicos y radiológicos habitualmente se resuelven rápidamente sin secuelas después de la interrupción del tratamiento.

Se debe considerar la interrupción de vinflunina en pacientes que desarrollan signos neurológicos de SEPR.

#### Hiponatremia

Con el uso de vinflunina se ha observado hiponatremia grave, incluyendo los casos debido al Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH). Por lo tanto, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de sodio en sangre durante el tratamiento con vinflunina.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse la dosis recomendada.

#### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave debe reducirse la dosis recomendada.

#### Pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$ años).

La dosis recomendada debe reducirse en pacientes de 75 años de edad y mayores.

#### Interacciones

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP3A4 y vinflunina.

#### Administración

La administración de Javlor por vía intratecal puede producir la muerte.

Cuando se perfunde a través de una vena periférica, vinflunina puede producir irritación venosa de Grado 1 (22% de los pacientes, 14,1% de los ciclos), de Grado 2 (11,0% de los pacientes, 6,8% de los ciclos) o de Grado 3 (0,8% de los pacientes, 0,2% de los ciclos). Todos los casos remitieron rápidamente sin interrupción del tratamiento. Deben seguirse las instrucciones de administración.

### Anticoncepción

Los hombres y las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta los 3 meses después de la última administración de vinflunina.

### Embarazo

No hay datos disponibles relativos al uso de vinflunina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y teratogenicidad. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios en animales y la acción farmacológica del medicamento, existe un potencial riesgo de que se produzcan anomalías embrionarias y fetales.

Por lo tanto, no debe utilizarse vinflunina durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre el riesgo para el bebé y se deberá hacer un cuidadoso seguimiento. Debe considerarse la posibilidad de asesoramiento genético. El asesoramiento genético se recomienda también en pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

### Lactancia

Se desconoce si vinflunina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a los posibles efectos muy dañinos en los niños, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con vinflunina.

### Fertilidad

Debe pedir consejo sobre la conservación del esperma antes del tratamiento ya que cabe la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con vinflunina.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Javlor puede producir efectos adversos tales como fatiga (muy frecuentes) y mareos (frecuentes) que pueden afectar a la influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas de forma leve a moderada. Debe advertirse a los pacientes que no deben conducir o utilizar máquinas si sufren algún efecto adverso que pueda afectar a su capacidad para llevar a cabo estas actividades.

### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento recogidas en los dos ensayos de fase II y en un ensayo de fase III en pacientes con carcinoma de células transicionales del urotelio (450 pacientes tratados con vinflunina) fueron trastornos hematológicos, principalmente neutropenia y anemia; trastornos gastrointestinales, especialmente estreñimiento, anorexia, náuseas,

estomatitis/mucositis, vómitos, dolor abdominal y diarrea; y trastornos generales como astenia/cansancio.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se incluyen a continuación según la Clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI CTC versión 2.0). La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas	Peor Grado NCI por paciente (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección neutropénica	2,4	2,4
		Infecciones (virales, bacterianas, fúngicas)	7,6	3,6
	Poco frecuente	Sepsis neutropénica	0,2	0,2
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Poco frecuentes	Dolor tumoral <sup>a</sup>	0,2	0,2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	79,6	54,6
		Leucopenia	84,5	45,2
		Anemia	92,8	17,3
		Trombocitopenia	53,5	4,9
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Neutropenia febril	6,7	6,7
		Hipersensibilidad	1,3	0,2
Trastornos endocrinos	Poco frecuente	Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH) <sup>a</sup>	0,4 <sup>b</sup>	0,4 <sup>b</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Hiponatremia	39,8	11,7
		Disminución del apetito	34,2	2,7
	Frecuente	Deshidratación	4,4	2
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	5,1	0,2
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Neuropatía sensorial periférica	11,3	0,9
		Síncope	1,1	1,1

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas	Peor Grado NCI por paciente (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
		Cefalea	6,2	0,7
		Mareos	5,3	0,4
		Neuralgia	4,4	0,4
		Disgeusia	3,3	0
		Neuropatía	1,3	0
	Poco frecuente	Neuropatía periférica motora	0,4	0
	Rara	Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible <sup>a</sup>	0,03 <sup>b</sup>	0,03 <sup>b</sup>
<b>Trastornos oculares</b>	Poco frecuente	Alteración visual	0,4	0
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Frecuente	Dolor de oído	1,1	0
	Poco frecuente	Vértigo	0,9	0,4
		Tinnitus	0,9	0
<b>Trastornos cardíacos</b>	Frecuente	Taquicardia	1,8	0,2
	Poco frecuente	Isquemia miocárdica	0,7	0,7
		Infarto de miocardio	0,2	0,2
<b>Trastornos vasculares</b>	Frecuente	Hipertensión	3,1	1,6
		Trombosis venosa	3,6	0,4
		Flebitis	2,4	0
		Hipotensión	1,1	0,2
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuente	Disnea	4,2	0,4
		Tos	2,2	0
	Poco frecuente	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	0,2	0,2
		Dolor faringolaríngeo	0,9	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente	Estreñimiento	54,9	15,1
		Dolor abdominal	21,6	4,7
		Vómitos	27,3	2,9
		Náuseas	40,9	2,9
		Estomatitis	27,1	2,7
		Diarrea	12,9	0,9
	Frecuente	Íleo	2,7	2,2
		Disfagia	2	0,4
		Trastornos bucales	4	0,2
		Dispepsia	5,1	0,2
	Poco frecuente	Odinofagia	0,4	0,2
		Trastornos gástricos	0,9	0
		Esofagitis	0,4	0,2
Trastornos gingivales		0,7	0	
<b>Trastornos de la piel y del tejido</b>	Muy frecuente	Alopecia	28,9	NA

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas	Peor Grado NCI por paciente (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
subcutáneo	Frecuente	Erupción	1,8	0
		Urticaria	1,1	0
		Prurito	1,1	0
		Hiperhidrosis	1,1	0
	Poco frecuente	Piel seca	0,9	0
		Eritema	0,4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgia	16,7	3,1
	Frecuente	Debilidad muscular	1,8	0,7
		Artralgia	7,1	0,4
		Dolor de espalda	4,9	0,4
		Dolor en la mandíbula	5,6	0
		Dolor en las extremidades	2,4	0
		Dolor óseo	2,9	0
		Dolor musculoesquelético	2,7	0,2
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Insuficiencia renal	0,2	0,2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Astenia/Cansancio	55,3	15,8
		Reacción en el lugar de la inyección	26,4	0,4
		Pirexia	11,7	0,4
	Frecuente	Dolor en el pecho	4,7	0,9
		Escalofríos	2,2	0,2
		Dolor	3,1	0,2
		Edema	1,1	0
	Poco frecuente	Extravasación	0,7	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Pérdida de peso	24	0,4
	Poco frecuente	Aumento de las transaminasas	0,4	0
		Aumento de peso	0,2	0

<sup>a</sup> reacciones adversas notificadas en la experiencia post-comercialización

<sup>b</sup> frecuencia calculada en base a un ensayo clínico no TCCU

Reacciones adversas en todas las indicaciones

Se describen a continuación las reacciones adversas potencialmente graves producidas en pacientes con carcinoma de células transicionales del urotelio y en pacientes con otra enfermedad distinta a la de esta indicación, así como las reacciones adversas que son efectos de clase de los alcaloides de la vinca:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se observó neutropenia de Grado 3/4 en el 43,8% de los pacientes. La anemia grave y la trombocitopenia fueron menos frecuentes (8,8 y 3,1%, respectivamente). La neutropenia febril definida como RAN  $< 1.000/\text{mm}^3$  y fiebre  $\geq 38,5^\circ\text{C}$  de origen desconocido sin infección clínica y microbiológicamente documentada (NCI CTC versión 2.0) fue observada en el 5,2% de los pacientes. La infección con neutropenia de Grado 3/4 se observó en un 2,8% de los pacientes.

En total, 8 pacientes (0,6% de la población tratada) murieron a causa de la infección como complicación producida durante la neutropenia.

#### Trastornos gastrointestinales

El estreñimiento es un efecto de clase de los alcaloides de la vinca: el 11,8% de los pacientes sufrieron estreñimiento grave durante el tratamiento con vinflunina. El íleo de Grado 3/4 observado en el 1,9% de los pacientes fue reversible cuando hubo intervención médica. El estreñimiento debe ser tratado mediante atención médica.

#### Trastornos del sistema nervioso

La neuropatía periférica sensorial es un efecto de clase de los alcaloides de la vinca. Fue notificada de Grado 3 en un 0,6 % de los pacientes. Todos los casos remitieron durante el ensayo.

Se han notificado casos raros de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible.

#### Trastornos cardiacos

Los efectos cardíacos son un efecto de clase conocido de los alcaloides de la vinca. Se produjo infarto de miocardio o isquemia en un 0,5% de los pacientes, la mayoría de ellos con enfermedad cardiovascular preexistente o factores de riesgo. Un paciente falleció después de un infarto de miocardio y otro debido a una parada cardiorrespiratoria. Tras la administración de vinflunina, se ha observado en pocas ocasiones una prolongación del intervalo QT.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se produjo disnea en un 3,2% de los pacientes, pero fue grave en raras ocasiones (Grado 3/4: 1,2%). Se notificó broncoespasmo en un paciente tratado con vinflunina, pero en una patología diferente a la de la indicación

Interacciones: Estudios in vitro han demostrado que vinflunina no induce la actividad del CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 ni ejerce efectos inhibidores sobre el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4.

Estudios in vitro han demostrado que vinflunina es un sustrato del Pgp como otros alcaloides de la vinca, pero con una menor afinidad. Por ello, es improbable que se produzcan interacciones clínicamente significativas.

No se observaron interacciones farmacocinéticas en pacientes tratados con vinflunina en combinación con cisplatino, carboplatino, capecitabina o gemcitabina.

No se observaron interacciones farmacocinéticas en pacientes cuando la vinflunina se combinó con la doxorubicina. Sin embargo, esta combinación se asoció con un riesgo particularmente elevado de toxicidad hematológica.

En un ensayo de fase I en el que se evaluó el efecto del tratamiento con ketoconazol (un potente inhibidor del citocromo CYP3A4) sobre la farmacocinética de vinflunina, la coadministración de ketoconazol (400 mg por vía oral una vez al día durante 8 días) llevó a aumentos del 30% y del 50% en la exposición sanguínea a vinflunina y su metabolito 4-O-deacetil vinflunina (DVFL), respectivamente. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de vinflunina con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol y zumo de pomelo) o con inductores (como rifampicina e *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)) ya que pueden aumentar o disminuir las concentraciones de vinflunina y DVFL.

Debe evitarse el uso concomitante de vinflunina con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT/QTc.

Se observó una interacción farmacocinética entre vinflunina y doxorubicina pegilada/liposomal, que produjo un aumento aparente del 15 – 30% en la exposición a vinflunina y una disminución aparente de 2 - 3 veces en el AUC de doxorubicina, mientras que para doxorubicinol, las concentraciones del metabolito no se vieron afectadas. De acuerdo con un estudio in vitro, estos cambios podrían estar relacionados con la adsorción de vinflunina en los liposomas y a una distribución sanguínea modificada de ambos compuestos. Por lo tanto, debe tenerse especial precaución cuando se emplee esta combinación.

A raíz de un estudio in vitro, se ha sugerido una posible interacción con paclitaxel y docetaxel (sustratos del citocromo CYP3) (ligera inhibición del metabolismo de vinflunina). No se han realizado hasta la fecha ensayos clínicos específicos con vinflunina en combinación con estos compuestos.

El uso concomitante de opiáceos podría aumentar el riesgo de estreñimiento.

Vía de administración: Vía Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con vinflunina debe iniciarse bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica y se restringe a las unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica.

Antes de cada ciclo, deberá realizarse un recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del recuento absoluto de neutrófilos (RAN), plaquetas y hemoglobina ya que la neutropenia, la trombocitopenia y la anemia son reacciones adversas frecuentes a vinflunina.

### Posología

La dosis recomendada es de 320 mg/m<sup>2</sup> de vinflunina, administrados en forma de perfusión intravenosa de 20 minutos de duración cada 3 semanas.

En pacientes con estadio funcional de la OMS/ECOG (PS) igual a 1 o igual a 0 con irradiación pélvica previa, el tratamiento debe iniciarse a la dosis de 280 mg/m<sup>2</sup>. En ausencia de cualquier toxicidad hematológica durante el primer ciclo que pueda ocasionar retrasos en el tratamiento o reducción de dosis, se aumentará la dosis hasta un máximo de 320 mg/m<sup>2</sup> administrados cada 3 semanas en los ciclos posteriores.

### Medicación concomitante recomendada

Para evitar el estreñimiento, se recomienda tomar laxantes y adoptar medidas dietéticas como la hidratación oral desde el día 1 hasta el día 5 ó 7 posterior a cada administración de vinflunina.

### Retraso o interrupción de la dosis debido a la toxicidad

Tabla 1: Retraso de dosis en los ciclos posteriores debido a la toxicidad

Toxicidad	Día 1 de la administración del tratamiento
Neutropenia (RAN <1000 /mm <sup>3</sup> ) o Trombocitopenia (plaquetas <100.000/mm <sup>3</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrasar hasta la recuperación (RAN <math>\geq</math> 1.000/mm<sup>3</sup> y plaquetas <math>\geq</math> 100.000/mm<sup>3</sup>) y ajustar la dosis si es necesario (ver tabla 2).</li> <li>Interrupción si en 2 semanas no hay recuperación</li> </ul>
Toxicidad en órganos: moderada, grave o amenaza para la vida	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrasar hasta la recuperación por toxicidad o toxicidad leve, o hasta el estado basal inicial y ajustar la dosis si es necesario (ver tabla 2)</li> <li>Interrupción si en 2 semanas no hay recuperación.</li> </ul>
Isquemia cardíaca en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupción</li> </ul>

## Ajustes de dosis por toxicidad

Tabla 2: Ajustes de dosis por toxicidad

Toxicidad (NCI CTC v 2.0) *	Ajuste de dosis				
	Dosis inicial de vinflunina de 320 mg/m <sup>2</sup>			Dosis inicial de vinflunina de 280 mg/m <sup>2</sup>	
	Primer acontecimiento	2º acontecimiento consecutivo	3º acontecimiento consecutivo	Primer acontecimiento	2º acontecimiento consecutivo
Neutropenia de Grado 4 (RAN < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 días	280 mg/m <sup>2</sup>	250 mg/m <sup>2</sup>	Interrupción definitiva del tratamiento	250 mg/m <sup>2</sup>	Interrupción definitiva del tratamiento
Neutropenia febril (RAN < 1.000/mm <sup>3</sup> y fiebre ≥ 38,5 °C)					
Mucositis o estreñimiento de Grado 2 ≥ 5 días o Grado ≥ 3 de cualquier duración <sup>1</sup>					
Cualquier otra toxicidad de Grado ≥ 3 (grave o amenaza para la vida) (excepto vómitos y náuseas <sup>2</sup> de Grado 3)					

\* National Cancer Institute, Criterios comunes de toxicidad Versión 2.0 (NCI CTC v 2.0)

<sup>1</sup>El estreñimiento de Grado 2 se define en los NCI CTC como el que requiere laxantes, el de Grado 3 como un estreñimiento grave que requiere evacuación manual o un enema, el de Grado 4 como una obstrucción o megacolon tóxico. La mucositis de Grado 2 se define como “moderada”, la de Grado 3 como “grave” y la de Grado 4 como “amenaza para la vida”.

<sup>2</sup>La náusea de Grado 3 se define en los NCI CTC como náuseas sin ingesta significativa, lo que requiere líquidos intravenosos. La de Grado 3 vómitos ≥ 6 episodios en 24 horas sobre el pretratamiento; o la necesidad de líquidos intravenosos.

## Poblaciones especiales

## Pacientes con insuficiencia hepática

Se ha finalizado un estudio de farmacocinética y tolerabilidad de fase I en pacientes con la función hepática alterada. La farmacocinética de vinflunina no se vio modificada en esos pacientes, sin embargo y debido principalmente a modificaciones de los parámetros biológicos hepáticos tras la administración de vinflunina (gama-glutamil transferasas (GGT), transaminasas, bilirrubina), se han establecido las siguientes recomendaciones de dosis:

- No se requiere un ajuste de dosis en pacientes:

Con un tiempo de protrombina > 70% VN (Valor Normal) y que presentan como mínimo uno de los siguientes criterios: [LSN (Límite Superior Normal) < bilirrubina < 1,5 x LSN y/o 1,5 x LSN < transaminasas < 2,5 x LSN y/o LSN < GGT ≤ 5 x LSN],

Con transaminasas  $\leq 2,5 \times \text{LSN}$  ( $< 5 \times \text{LSN}$  únicamente en el caso de metástasis hepáticas).

- La dosis recomendada de vinflunina es de  $250 \text{ mg/m}^2$  administrada una vez cada 3 semanas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh grado A) o en pacientes con un tiempo de protrombina  $\geq 60\%$  VN y  $1,5 \times \text{LSN} \leq \text{bilirrubina} \leq 3 \times \text{LSN}$  y que presentan como mínimo uno de los siguientes criterios:  
[ Transaminasas  $> \text{LSN}$  y/o GGT  $> 5 \times \text{LSN}$ ].

- La dosis recomendada de vinflunina es de  $200 \text{ mg/m}^2$  administrada una vez cada 3 semanas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh grado B) o en pacientes con un tiempo de protrombina  $\geq 50\%$  VN y bilirrubina  $> 3 \times \text{LSN}$  y transaminasas  $> \text{LSN}$  y GGT  $> \text{LSN}$ .

No ha sido estudiado el uso de vinflunina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C), ni en pacientes con un tiempo de protrombina  $< 50\%$  VN o bilirrubina  $> 5 \times \text{LSN}$  o con transaminasas aisladas  $> 2,5 \times \text{LSN}$  ( $\geq 5 \times \text{LSN}$  únicamente en el caso de metástasis hepáticas) o con GGT  $> 15 \times \text{LSN}$ .

#### Pacientes con insuficiencia renal

En ensayos clínicos, se incluyeron y trataron a la dosis recomendada pacientes con valores de CrCl (aclaramiento de creatinina)  $> 60 \text{ ml/min}$ .

En pacientes con insuficiencia renal moderada ( $40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ ), la dosis recomendada es de  $280 \text{ mg/m}^2$  administrada una vez cada 3 semanas.

En pacientes con insuficiencia renal grave ( $20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$ ), la dosis recomendada es de  $250 \text{ mg/m}^2$  cada 3 semanas.

Para los demás ciclos, la dosis debe ajustarse en función de la toxicidad, como se muestra en la tabla 3 a continuación.

#### Pacientes de edad avanzada ( $> 75$ años)

No se requiere ningún ajuste de dosis por la edad en pacientes menores de 75 años.

La dosis recomendada en pacientes de por lo menos 75 años de edad es la siguiente:

- En pacientes de por lo menos 75 años de edad, pero menores de 80 años, la dosis de vinflunina que debe administrarse es de  $280 \text{ mg/m}^2$  cada 3 semanas,
- En pacientes de 80 años de edad o mayores, la dosis de vinflunina que debe administrarse es de  $250 \text{ mg/m}^2$  cada 3 semanas

Para los demás ciclos, la dosis debe ajustarse en función de la toxicidad, como se muestra en la tabla 3 a continuación:

Tabla 3: Ajuste de dosis por toxicidad en insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada.

Toxicidad (NCI CTC v 2.0)*	Ajuste de dosis			
	Dosis inicial de vinflunina de 280 mg/m <sup>2</sup>		Dosis inicial de vinflunina de 250 mg/m <sup>2</sup>	
	Primer acontecimiento	2º acontecimiento consecutivo	Primer acontecimiento	2º acontecimiento consecutivo
Neutropenia de Grado 4 (RAN < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 días	250 mg/m <sup>2</sup>	Interrupción definitiva del tratamiento	225 mg/m <sup>2</sup>	Interrupción definitiva del tratamiento
Neutropenia febril (RAN < 1.000/mm <sup>3</sup> y fiebre ≥ 38,5°C)				
Mucositis o estreñimiento de Grado 2 ≥ 5 días o Grado ≥ 3 de cualquier duración <sup>1</sup>				
Cualquier otra toxicidad de Grado ≥ 3 (grave o amenaza para la vida) (excepto vómitos y náuseas <sup>2</sup> de Grado 3)				

\* National Cancer Institute, Criterios comunes de toxicidad Versión 2.0 (NCI CTC v 2.0)

<sup>1</sup>El estreñimiento de Grado 2 se define en los NCI CTC como el que requiere laxantes, el de Grado 3 como un estreñimiento grave que requiere evacuación manual o un enema, el de Grado 4 como una obstrucción o megacolon tóxico. La mucositis de Grado 2 se define como “moderada”, la de Grado 3 como “grave” y la de Grado 4 como “amenaza para la vida”.

<sup>2</sup>Las náuseas de Grado 3 se define en los NCI CTC como náuseas sin ingesta significativa, lo que requiere líquidos intravenosos. Los vómitos de Grado 3 como ≥ 6 episodios en 24 horas sobre el pretratamiento; o la necesidad de líquidos intravenosos.

### Población pediátrica

Javlor no tiene ninguna indicación adecuada para su uso en la población pediátrica.

### Forma de administración

Precauciones a tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Javlor debe diluirse antes de su administración. Javlor es para un solo uso.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver inserto

Javlor SÓLO DEBE administrarse por vía intravenosa. Javlor debe administrarse mediante una perfusión intravenosa de 20 minutos y NO debe administrarse en forma de bolus intravenoso rápido.

Para la administración de vinflunina pueden usarse tanto vías periféricas como un catéter central. Cuando se perfunde a través de una vena periférica, vinflunina puede provocar irritación venosa. En caso de venas pequeñas o esclerosadas, linfodema o venopunción reciente de la misma vena, es preferible el uso de un catéter central. Para evitar extravasaciones, es importante asegurarse que la aguja se ha introducido correctamente antes de iniciar la perfusión.

Para irrigar la vena, la administración de la solución diluida de Javlor debe ir siempre seguida de la administración de como mínimo un volumen igual de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%).

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. 2017010452 emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.1.8 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto version1\_ Basado en SmPC.
- Información para prescribir version1\_ Basado en SmPC.
- Plan de Gestión del Riesgo versión 16.0

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.1.8., teniendo en cuenta que la nueva información aportada corresponde a un mayor seguimiento del estudio fase III, con datos que siguen sin resolver las dudas sobre el balance beneficio/riesgo para el producto de la referencia teniendo en cuenta que:

1. Las diferencias para el desenlace primario encontradas no fueron estadísticamente significativas para el análisis por intención de tratar
2. Las diferencias encontradas fueron en análisis por protocolo, que no refeleja lo que sucede en la vida real, y en subgrupos que aun no están claramente definidos.
3. Si bien el estudio fase III no muestra diferencia de calidad de vida entre los grupos si llama la atención la mayor frecuencia de reacciones adversas asociadas al uso del medicamento, particularmente los relacionados con toxicidad hematológica y neuropatía sensitiva periférica
4. Aporta estudios de seguimiento sin grupo control que no aportan información sobre eficacia y no modifican los resultados de seguridad obtenidos en los estudios clínicos

Teniendo en cuenta lo anterior y la información disponible la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica.

### 3.1.1.7 **XIDROPA® 100mg** **XIDROPA® 300mg**

Expediente : 20136468  
Radicado : 2017163428  
Fecha : 09/11/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 100mg de Droxidopa  
Cada cápsula contiene 300mg de Droxidopa

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Droxidopa está indicado para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática, que produce mareos ortostáticos, sensación de desvanecimiento severo, causada por disautonomías primarias, como: enfermedad de Parkinson, atrofia multi-sistémica y falla autonómica pura, adicionalmente en deficiencia de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, y neuropatía autonómica no diabética.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a droxidopa o a cualquier componente de su formulación.

Precauciones y advertencias:

Precauciones relacionadas con los efectos adversos:

- Anafilaxia / reacciones alérgicas: se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones pueden incluir anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria; Es posible que sea necesario un tratamiento de emergencia. Suspnda el uso e inicie el soporte médico inmediato si ocurre una reacción de hipersensibilidad.
- Hipertensión supina: Droxidopa puede causar o exacerbar la hipertensión en decúbito supino, de tal manera que se aconseje a los pacientes que eleven la cabecera de la cama cuando descansen o duerman. En caso de duda, se recomienda monitorizar la presión arterial en posición supina antes y durante el tratamiento y con mayor frecuencia cuando aumente las dosis. Reduzca o suspenda droxidopa si persiste la hipertensión en decúbito supino. La presión

arterial debe controlarse, tanto en decúbito supino como en la posición recomendada para dormir con almohadas. Se recomienda la última dosis del día administrarla al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.

- **Hiperpirexia y confusión:** Se ha reportado un complejo de síntomas similares al síndrome neuroléptico maligno; Los síntomas incluyen hiperpirexia y confusión. Observe a los pacientes con cuidado con cambios en la dosis o cuando se administre concomitantemente levodopa o si el paciente está recibiendo neurolépticos.

Problemas relacionados con la enfermedad:

- **Enfermedad cardiovascular:** Droxidopa puede exacerbar la cardiopatía isquémica existente, las arritmias y falla cardíaca congestiva; considere el riesgo potencial antes de iniciar la terapia.
- **Implicaciones para el embarazo:** No hay datos disponibles sobre el uso de droxidopa en mujeres embarazadas ni del riesgo de defectos congénitos importantes o aborto y aunque droxidopa no ha producido toxicidad reproductiva significativa en ratas o coneja embarazadas o en sus fetos, se han observado eventos adversos en algunos estudios de reproducción animal.
- **Consideraciones en lactancia materna:** No se sabe si droxidopa se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, no es recomendada su prescripción en lactancia materna.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes que ocurren con droxidopa son:

- **Sistema Nervioso Central:** Cefalea (6% a 13%), vértigo (4 a 10%), hiperpirexia y confusión.
- **Cardiovascular:** Hipertensión (2% to 7%). El riesgo de hipertensión en decúbito supino fue mayor en los que tomaron droxidopa vs placebo, aunque el análisis combinado de estudios no demostró un riesgo significativamente mayor en comparación con placebo
- **Gastrointestinal:** Náusea (9%)
- **Ensayos a largo plazo:** Estos estudios de etiqueta abierta han reportados caídas, infecciones del tracto urinario, y síncope.
- **Estudios Postmarketing:** Han reportado: Dolor abdominal, agitación, visión borrosa, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, confusión, delirio, diarrea, fatiga, alucinaciones, hiperpirexia, reacción de hipersensibilidad (incluyendo

anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea, urticaria), deterioro de memoria, y pancreatitis

#### Eventos adversos reportados con droxidopa

Sistema	Evento
Sistema Nervioso Central	Cefalea, vértigo, confusión, caídas, síncope agitación, accidente cerebrovascular, deterioro de memoria e hiperpirexia
Cardiovascular	Hipertensión, dolor de pecho y fatiga
Gastrointestinal	Náusea, dolor abdominal, diarrea y pancreatitis
Infecciones	Infecciones del tracto urinario,
Ojos	Visión borrosa
Piel	Erupción cutánea y urticaria

Interacciones: Carbidopa: Puede disminuir el efecto terapéutico de Droxidopa. Carbidopa puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo de Droxidopa.

Inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa, Sin embargo, el uso concomitante de inhibidores selectivos de MAO-B, si se pueden administrar, como rasagilina o selegilina, ya que estos se permitieron en los ensayos clínicos con droxidopa.

Norepinefrina: Puede aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Agonistas del receptor serotonina 5-HT<sub>1D</sub>: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Efedrina, midodrina, triptanos y Linezolid: Pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Vía de administración: Oral. la cápsula entera de administra, consistentemente con o sin alimentos, al levantarse por la mañana, al mediodía y al final de la tarde al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.

Dosificación y Grupo etario: La dosis recomendada Xidropa®, droxidopa es:

En hipotensión ortostática neurogénica: Dosis inicial de 100 mg 3 veces al día por vía oral; se puede incrementar 100 mg 3 veces al día cada 24 a 48 horas según respuesta sintomática, con dosis máxima de 1800 mg / día.

Dosificación en condiciones especiales:

Falla renal:

- Depuración de creatinina > 30 ml / min: No es necesario realizar ajustes de dosis. En depuración de creatinina  $\leq 30$  ml / minuto: no se ha estudiado a profundidad. Por tal razón no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

#### Insuficiencia hepática:

- Un análisis farmacocinético en cuanto a la función hepática, evaluada por aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina total, no influyó con la exposición de droxidopa, sin embargo, no se han realizado estudios con pacientes de falla hepática. Al parecer no se necesitan ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve a moderada.

#### Adulto mayor:

- No es necesario ajustar dosis en geriatría.
- Pediatría No se ha establecido la seguridad y eficacia de droxidopa en pacientes pediátricos

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. 2017163428
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017163428

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios con un comparador activo o justificar la razón para no realizarlos, teniendo en cuenta que ya se dispone de alternativas disponibles en el mercado. Los estudios de seguridad y eficacia que presentan con la solicitud, cursan con limitaciones metodológicas en su elaboración (como sesgo en selección de participantes, limitación en el tiempo de seguimiento a largo plazo) que impiden decidir sobre el balance beneficio/riesgo. Del mismo modo, la sala recomienda la presentación de estudios de bioequivalencia in vivo o in vitro dependiendo de la clasificación biofarmacéutica.

En cuanto al Plan de gestión de riesgos PGR, deben diferenciarse claramente los riesgos identificados de los potenciales, allegar la información poscomercialización, definir las estrategias de seguimiento a los pacientes y aclarar la información sobre los países en donde se comercializa su producto.

### 3.1.1.8 ZYKADIA®

Expediente : 20125403  
 Radicado : 2017044745 / 2017161090  
 Fecha : 03/11/2017  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.  
 Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición: Cada cápsula contiene 150mg de Ceritinib.

Forma farmacéutica: cápsula

Indicaciones: Zykadia está indicado para el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico que es positivo para la quinasa (o cinasa) del linfoma anaplásico (ALK).

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

Precauciones y advertencias:

#### Hepatotoxicidad

En los estudios clínicos, el 1,1% de los pacientes tratados con Zykadia han presentado efectos hepatotóxicos. Se han observado elevaciones de la ALT de grado 3 y 4 en el 25% de los pacientes tratados con Zykadia. En los estudios clínicos, menos del 1% de los pacientes presentaron elevaciones concurrentes de la ALT más de tres veces mayores que el LSN y de la bilirrubina total más del doble del LSN, con fosfatasa alcalina normal. La mayoría de los casos pudieron tratarse mediante la interrupción o la reducción de la dosis. Pocos eventos requirieron la suspensión definitiva del tratamiento con Zykadia.

Se deben realizar controles con análisis de laboratorio de la función hepática (lo cual incluye la ALT, la AST y la bilirrubina total) antes del inicio del tratamiento y, posteriormente, una vez al mes. En los pacientes que presenten cifras elevadas de transaminasas, se deben realizar controles más frecuentes de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina total, si está clínicamente indicado.

#### Neumopatía intersticial y neumonitis

En los estudios clínicos, se han observado casos severos de neumonitis y neumopatía intersticial con riesgo vital o desenlace mortal en pacientes tratados con Zykadia. La

mayoría de los casos severos o con riesgo vital mejoraron o se resolvieron interrumpiendo el tratamiento con Zykadia.

Es necesario supervisar a los pacientes por si presentan síntomas pulmonares indicativos de neumonitis. Hay que descartar otras causas posibles de neumonitis y suspender definitivamente el tratamiento con Zykadia en los pacientes con diagnóstico de neumonitis farmacológica.

#### Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos, ha habido pacientes tratados con Zykadia que han presentado una prolongación del intervalo QTc, que puede acrecentar el riesgo de taquiarritmias ventriculares (p. ej., torsade de pointes) y de muerte súbita. Un análisis centralizado de los datos electrocardiográficos puso de manifiesto la aparición de novo de una prolongación del QTc >500 ms en 12 pacientes (1,3%), 6 de los cuales tenían al inicio del estudio un QTc elevado de >450 ms. Hubo 58 pacientes (6,3%) que presentaron una prolongación del QTc >60 ms con respecto al inicio. Un análisis farmacocinético-farmacodinámico reveló que el ceritinib induce prolongaciones del QTc que dependen de la concentración del fármaco.

Debe evitarse la administración de Zykadia a los pacientes con síndrome del QT prolongado congénito. Se recomienda realizar controles periódicos del ECG y de los electrolitos (p. ej., potasio) en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o alteraciones electrolíticas, así como en aquellos que tomen medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT. En caso de vómitos, diarrea, deshidratación o deterioro de la función renal, se corregirán los electrolitos según proceda clínicamente. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Zykadia en los pacientes cuyos QTc sobrepasen los 500 ms o presenten cambios que superen los 60 ms con respecto al inicio y taquicardia helicoidal (torsade de pointes) o taquicardia ventricular polimorfa o manifestaciones de arritmia grave. Se suspenderá el tratamiento con Zykadia en los pacientes que presenten un QTc que supere los 500 ms en al menos dos ECG distintos hasta la recuperación de los valores iniciales o hasta que el QTc sea inferior a 481 ms, tras lo cual se reiniciará el tratamiento con Zykadia reduciendo la dosis 150 mg.

#### Bradycardia

En los estudios clínicos, se han observado casos asintomáticos de bradicardia en pacientes tratados con Zykadia.

En la medida de lo posible se evitará el uso de Zykadia en combinación con otros fármacos que puedan inducir bradicardia (p. ej., betabloqueantes, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, clonidina y digoxina). Se procederá a controles periódicos de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. En los casos de bradicardia sintomática que no supongan un peligro para la vida del paciente, se suspenderá el

tratamiento con Zykadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm y, si es necesario, se evaluará la medicación concomitante y se ajustará la dosis de Zykadia. En caso de bradicardia potencialmente mortal hay que suspender definitivamente el tratamiento con Zykadia si no se logra identificar la comedicación que pudiese haber contribuido a dicha bradicardia. No obstante, si la bradicardia se asocia a una comedicación que puede causar bradicardia o hipotensión, habrá que suspender el tratamiento con Zykadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o hasta que se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm y, en el caso de que la dosis de la comedicación pueda ajustarse o suspenderse, se reiniciará el tratamiento con Zykadia reduciendo la dosis 300 mg una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm, con controles frecuentes.

#### Reacciones adversas gastrointestinales

En los estudios clínicos de Zykadia, se han descrito casos muy frecuentes de diarrea, náuseas y vómitos; en este sentido, el 12,5% de los pacientes refirieron episodios de grado 3 o 4 de diarrea, náuseas o vómitos.

Se supervisará y tratará a los pacientes, según las pautas asistenciales y la indicación clínica, con antidiarreicos, antieméticos y rehidratación. Puede interrumpirse el tratamiento o reducirse la dosis con alimentos si es necesario. Si el paciente vomita durante el tratamiento, no debe tomar una dosis adicional, sino que tomará la siguiente dosis prevista.

#### Hiper glucemia

Se han descrito casos de hiper glucemia (de todos los grados) en menos del 10% de los pacientes tratados con Zykadia en los estudios clínicos; el 5,4% presentó hiper glucemia de grado 3 o 4. El riesgo de hiper glucemia resultó mayor en los pacientes con diabetes mellitus y en los que recibían tratamiento simultáneo con corticoesteroides.

Se determinará la glucemia en ayunas antes de iniciar el tratamiento con Zykadia y periódicamente durante el tratamiento, según proceda clínicamente. Se instaurarán hipoglucemiantes u optimarán los mismos de acuerdo con las indicaciones.

#### Elevaciones de la lipasa o de la amilasa

Se han observado elevaciones de la lipasa o de la amilasa en pacientes que recibían Zykadia en los estudios clínicos.

Es necesario vigilar las cifras de estas enzimas antes de iniciar el tratamiento con Zykadia y luego periódicamente, si está clínicamente indicado

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas descritas a continuación corresponden a la exposición a Zykadia de 925 pacientes con CPCNP avanzado positivo para la ALK tratados con una dosis inicial de 750 mg administrada por vía oral, una vez al día, en 7 estudios clínicos, 2 de los cuales eran ensayos de fase III aleatorizados y comparativos con un fármaco activo (estudios A2301 y A2303).

La mediana de la exposición a Zykadia fue de 44,9 semanas (intervalo de 0,1 a 200,1 semanas). Se les redujo la dosis al 62,2% de los pacientes y se les interrumpió el tratamiento al 74,8% de los pacientes. La tasa de los eventos adversos (EA) que obligaron a interrumpir definitivamente el tratamiento fue del 12,1%. De los EA que motivaron la interrupción permanente, los más frecuentes (>0,5%) fueron: neumonía (0,6%) e insuficiencia respiratoria (0,6%).

Las reacciones adversas con una incidencia  $\geq 10\%$  fueron: diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, anomalías en las pruebas de la función hepática, dolor abdominal, disminución del apetito, pérdida de peso, estreñimiento, exantema, aumento de la creatinina en sangre, trastorno esofágico y anemia.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 con una incidencia  $\geq 5\%$  fueron: anomalías en las pruebas de la función hepática, fatiga, vómitos, diarrea, náuseas e hiperglucemia.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos  
En la Tabla 2 se muestran tanto las reacciones adversas notificadas con la administración de Zykadia (en pacientes tratados con la dosis inicial de 750 mg en 7 estudios clínicos [N = 925]) como las categorías de frecuencia a las que han sido asignadas.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se citan por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica también la correspondiente categoría de frecuencia mediante la siguiente convención (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 ( $< 1/10\ 000$ ); y de frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas en pacientes (N = 925) tratados con Zykadia.

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferente	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Anemia	141 (15,2)	Muy frecuente	28 (3,0)	Frecuente

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferente	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	365 (39,5)	Muy frecuente	20 (2,2)	Frecuente
Hiperglucemia	87 (9,4)	Frecuente	50 (5,4)	Frecuente
Hipofosfatemia	49 (5,3)	Frecuente	21 (2,3)	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>				
Trastorno de la visión <sup>m</sup>	65 (7,0)	Frecuente	0	
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Pericarditis <sup>h</sup>	54 (5,8)	Frecuente	24 (2,6)	Frecuente
Bradicardia <sup>e</sup>	21 (2,3)	Frecuente	0	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Neumonitis <sup>i</sup>	19 (2,1)	Frecuente	11 (1,2)	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	759 (82,1)	Muy frecuente	48 (5,2)	Frecuente
Náuseas	691 (74,7)	Muy frecuente	49 (5,3)	Frecuente
Vómitos	585 (63,2)	Muy frecuente	52 (5,6)	Frecuente
Dolor abdominal <sup>a</sup>	426 (46,1)	Muy frecuente	23 (2,5)	Frecuente
Estreñimiento	222 (24,0)	Muy frecuente	3 (0,3)	Infrecuente
Trastorno esofágico <sup>f</sup>	130 (14,1)	Muy frecuente	4 (0,4)	Infrecuente
Pancreatitis	5 (0,5)	Infrecuente	5 (0,5)	Infrecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Pruebas de función hepática anormales <sup>c</sup>	20 (2,2)	Frecuente	9 (1,0)	Frecuente
Hepatotoxicidad <sup>d</sup>	10 (1,1)	Frecuente	4 (0,4)	Infrecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Exantema <sup>j</sup>	181 (19,6)	Muy frecuente	4 (0,4)	Infrecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Insuficiencia renal <sup>k</sup>	17 (1,8)	Frecuente	2 (0,2)	Infrecuente
Disfunción renal <sup>l</sup>	9 (1,0)	Frecuente	1 (0,1)	Infrecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Fatiga <sup>g</sup>	448 (48,4)	Muy frecuente	71 (7,7)	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Anomalías en las pruebas de la función hepática <sup>b</sup>	560 (60,5)	Muy frecuente	347 (37,5)	Muy frecuente
Pérdida de peso	255 (27,6)	Muy frecuente	26 (2,8)	Frecuente
Aumento de la creatinina en sangre	204 (22,1)	Muy frecuente	5 (0,5)	Infrecuente

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferente	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	90 (9,7)	Frecuente	19 (2,1)	Frecuente
Aumento de la lipasa	44 (4,8)	Frecuente	32 (3,5)	Frecuente
Aumento de la amilasa	65 (7,0)	Frecuente	29 (3,1)	Frecuente

<sup>a</sup> «Dolor abdominal» incluye los términos preferidos siguientes: dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, molestia abdominal y molestia epigástrica.

<sup>b</sup> «Anomalías en las pruebas de la función hepática» incluye los términos preferidos siguientes: aumento de la alanina-transaminasa, aumento de la aspartato-transaminasa, aumento de la  $\gamma$ -glutamyltransferasa, aumento de la bilirrubina en la sangre, aumento de las transaminasas, aumento de las enzimas hepáticas, pruebas de función hepática anormales, valores elevados en las pruebas de función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre.

<sup>c</sup> «Pruebas de función hepática anormales» incluye los términos preferidos siguientes: alteración de la función hepática e hiperbilirrubinemia.

<sup>d</sup> «Hepatotoxicidad» incluye los términos preferidos siguientes: lesión hepática farmacológica, hepatitis colestásica, lesión hepatocelular y hepatotoxicidad.

<sup>e</sup> «Bradicardia» incluye los términos preferidos siguientes: bradicardia y bradicardia sinusal.

<sup>f</sup> «Trastorno esofágico» incluye los términos preferidos siguientes: dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico y disfagia.

<sup>g</sup> «Fatiga» incluye los términos preferidos siguientes: fatiga y astenia.

<sup>h</sup> «Pericarditis» incluye los términos preferidos siguientes: derrame pericárdico y pericarditis.

<sup>i</sup> «Neumonitis» incluye los términos preferidos siguientes: neumopatía intersticial y neumonitis.

<sup>j</sup> «Exantema» incluye los términos preferidos siguientes: exantema, dermatitis acneiforme y exantema maculopapuloso.

<sup>k</sup> «Insuficiencia renal» incluye los términos preferidos siguientes: lesión renal aguda e insuficiencia renal.

<sup>l</sup> «Disfunción renal» incluye los términos preferidos siguientes: azoemia y disfunción renal.

<sup>m</sup> «Trastorno de la visión» incluye los términos preferidos siguientes: deterioro de la visión, visión borrosa, fotopsia, miodesopsias, reducción de la agudeza visual, trastorno de la acomodación ocular y presbicia.

## Reacciones adversas gastrointestinales

En un estudio clínico en el que se comparó el uso de Zykadia en dosis de 450 o 600 mg al día con alimentos (N = 44, N = 46) frente a 750 mg al día en ayunas (N = 45), en el grupo de 450 mg con alimentos hubo menos reacciones adversas gastrointestinales (EA de diarrea, náuseas y vómitos, con independencia del grado: 47,7%, 45,5% y 22,7%, respectivamente) que en el de 750 mg en ayunas (64,4%, 62,2% y 42,2%, respectivamente). Se presentaron EA de diarrea, náuseas y vómitos de grado 1 en el 43,2%, 29,5% y 18,2%, respectivamente, de los pacientes del grupo de 450 mg con alimentos y en el 51,1%, 40,0% y 33,3%, respectivamente, de los pacientes del grupo de 750 mg en ayunas. Se presentaron EA de diarrea, náuseas y vómitos de grado 2 en el 4,5%, 15,9% y 4,5%, respectivamente, de los pacientes del grupo de 450 mg con alimentos y en el 13,3%, 15,6% y 2,2%, respectivamente, de los pacientes del grupo de 750 mg en ayunas. En el grupo tratado con 450 mg con alimentos no hubo EA de

diarrea, náuseas o vómitos de grado 3 o 4, mientras que en el tratado con 750 mg en ayunas los hubo en el 0%, 6,7% y 6,7% de los pacientes, respectivamente. El perfil toxicológico general observado en este estudio concordó con el ya conocido de Zykadia.

#### Poblaciones especiales

De los 925 pacientes tratados con Zykadia en 7 estudios clínicos, 168 (18,2%) eran mayores de 65 años. El perfil toxicológico en pacientes mayores de 65 años fue similar al de los pacientes menores de 65 años.

Interacciones: Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ceritinib.

En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 450 mg de ceritinib con ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 14 días), un inhibidor potente del CYP3A y de la gpP, produjo valores de  $AUC_{\infty}$  y de  $C_{máx}$  de ceritinib 2,9 y 1,2 veces mayores que los correspondientes valores del ceritinib administrado solo. Se predijo mediante simulaciones que el  $AUC$  en el estado estacionario del ceritinib administrado en dosis reducidas con 200 mg de ketoconazol dos veces al día durante 14 días es similar al  $AUC$  en el estado estacionario del ceritinib solo. Si no puede evitarse la administración simultánea de inhibidores potentes del CYP3A (como, por ejemplo, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina, el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y la nefazodona), la dosis de ceritinib se reducirá aproximadamente un tercio, redondeándola al múltiplo más próximo de 150 mg. Una vez terminado el tratamiento con el inhibidor del CYP3A, puede volver a administrarse la dosis de ceritinib que venía tomándose antes.

Según datos in vitro, el ceritinib es un sustrato de un transportador de salida de fármacos, la glucoproteína P (gpP). Si se administra con fármacos que inhiben la gpP, es probable que se produzca un aumento de la concentración de ceritinib. Es necesario tener precaución con el uso concomitante de inhibidores de la gpP y supervisar atentamente las reacciones adversas.

#### Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ceritinib

En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib con rifampicina (600 mg una vez al día durante 14 días), un inductor potente del CYP3A y de la gpP, redujo en un 70% y un 44% el  $AUC_{\infty}$  y la  $C_{máx}$  de ceritinib, respectivamente, en comparación con el ceritinib administrado solo. La administración simultánea de ceritinib con inductores potentes del CYP3A y de la gpP reduce las concentraciones plasmáticas de ceritinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A, como, por ejemplo, la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína, la rifabutina, la rifampicina y la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe tener precaución con el uso concurrente de inductores de la gpP.

Agentes cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por el ceritinib. Según datos *in vitro*, el ceritinib inhibe competitivamente el metabolismo de un sustrato del CYP3A, el midazolam, y de un sustrato del CYP2C9, el diclofenaco. También se observó una inhibición del CYP3A dependiente del tiempo. El valor de  $C_{máx}$  de ceritinib que se obtiene con la dosis clínica recomendada de 750 mg por día en el estado estacionario puede superar los valores de la  $K_i$  de la inhibición de los citocromos CYP3A y CYP2C9, lo cual sugiere que el ceritinib puede inhibir la depuración de otros productos medicinales metabolizados por estas enzimas en las concentraciones de interés clínico. Es posible que sea necesario reducir la dosis de los medicamentos coadministrados que sean sustratos metabólicos de los citocromos CYP3A y CYP2C9. Se debe evitar la administración concurrente de ceritinib con sustratos del CYP3A cuyos índices terapéuticos sean estrechos (p. ej., astemizol, cisaprida, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, tacrolímús, alfentanilo y sirolímús) o con sustratos del CYP2C9 cuyos índices terapéuticos sean estrechos (p. ej., fenitoína y warfarina).

Según datos *in vitro*, el ceritinib también inhibe los citocromos CYP2A6 y CYP2E1 en concentraciones de interés clínico. Por lo tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la comedición que se metabolice principalmente a través de esas enzimas. Se debe tener precaución con el uso concomitante de sustratos del CYP2A6 y del CYP2E1 y se recomienda la supervisión atenta de las reacciones adversas.

#### Agentes que son sustratos de transportadores

Los datos *in vitro* indican que el ceritinib, en concentraciones de interés clínico, no inhibe los transportadores de salida apicales BCRP, gpP o MRP2, ni los transportadores hepáticos de entrada OATP1B1 u OATP1B3, los transportadores de entrada de aniones orgánicos renales OAT1 y OAT3 o los transportadores de entrada de cationes orgánicos OCT1 u OCT2. Por consiguiente, es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas como resultado de una inhibición de los sustratos de estos transportadores mediada por el ceritinib.

#### Agentes que afectan el pH gástrico

Los fármacos que reducen el ácido gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores  $H_2$ , antiácidos) pueden alterar la solubilidad del ceritinib y reducir su biodisponibilidad, puesto que el ceritinib presenta una solubilidad dependiente del pH y pierde solubilidad a medida que el pH aumenta *in vitro*. En un estudio de interacciones farmacológicas en sujetos sanos (N=22), la coadministración de una dosis única de 750 mg de ceritinib y 40 mg de esomeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) diariamente durante 6 días disminuyó la exposición al ceritinib (el  $AUC_{\infty}$  y la  $C_{máx}$  descendieron en un 76% y un 79% respectivamente). Sin embargo, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib con inhibidores de la bomba de protones durante 6 días en un subgrupo de pacientes del estudio

X2101 indicaba que el efecto en la exposición al ceritinib era menor que el observado en sujetos sanos, dado que el AUC (IC del 90%) disminuyó un 30% (0%; 52%) y la  $C_{máx}$  (IC del 90%), un 25% (5%; 41%), sin que se observara ningún efecto clínicamente significativo en la exposición al ceritinib en el estado estacionario después de la administración de ceritinib una vez al día.

Esto se confirmó posteriormente mediante un análisis por subgrupos de tres estudios clínicos ( $N > 400$ ) en pacientes con y sin inhibidores de la bomba de protones, que mostró una exposición en el estado estacionario y una seguridad y eficacia clínicas similares.

#### Interacciones del fármaco con alimentos sólidos y líquidos

La biodisponibilidad del ceritinib aumenta en presencia de alimentos, según el contenido graso de la comida. Zykadia debe tomarse con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes y una hora después de la administración de la dosis de Zykadia.

Si el paciente presenta reacciones adversas gastrointestinales se contemplará la conveniencia de administrar una dosis reducida de Zykadia y tomada con alimentos.

Se indicará al paciente que evite el consumo de pomelo o de jugo de pomelo, ya que estos pueden inhibir el CYP3A en la pared intestinal y aumentar la biodisponibilidad del ceritinib.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas (y medidas anticonceptivas, si corresponde)

Se debe aconsejar a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que usen un método anticonceptivo extremadamente eficaz durante el tratamiento con Zykadia y hasta 3 meses después de interrumpirlo.

#### Embarazo

No existen datos con respecto al uso de Zykadia en gestantes. Los estudios de toxicidad para la función reproductora (es decir, de desarrollo embrionario) efectuados en ratas y conejas preñadas no indicaron fetotoxicidad ni teratogenia cuando se administró ceritinib a estos animales durante la organogénesis; sin embargo, la exposición plasmática materna fue inferior a la observada con la dosis recomendada de 750 mg en los estudios clínicos. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Zykadia no debe administrarse a las gestantes, salvo que el posible beneficio justifique los riesgos para el feto.

#### Lactancia

No se sabe si el ceritinib pasa a la leche humana. Como muchos fármacos lo hacen, y debido a la posibilidad de que ocurran reacciones adversas graves en los recién nacidos o los lactantes, se debe optar por abstenerse de dar de mamar o por abstenerse de utilizar Zykadia, teniendo en cuenta la importancia de Zykadia para la madre.

#### Fecundidad

No se sabe si Zykadia puede causar esterilidad en los varones o las mujeres.

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Posología y administración

##### Población destinataria general

La dosis recomendada de Zykadia es de 750 mg, administrada por vía oral una vez al día, con el estómago vacío (no se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes y una hora después de la administración de la dosis de Zykadia) a la misma hora todos los días.

La dosis máxima recomendada es de 750 mg por día.

El tratamiento debe continuar mientras proporcione un beneficio clínico al paciente.

#### Modificaciones de la dosis

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento o reducir temporalmente la dosis de Zykadia en función de la seguridad y la tolerabilidad del individuo. Si es necesario reducir la dosis de Zykadia por una reacción adversa que no aparece en la Tabla 1, se reducirá la dosis diaria por escalones de 150 mg. Se deben considerar la identificación y el tratamiento precoces de las reacciones adversas con las medidas terapéuticas complementarias convencionales.

Se suspenderá el tratamiento con Zykadia si el paciente no tolera la dosis diaria de 300 mg con el estómago vacío o de 150 mg con alimentos.

#### Reacciones adversas gastrointestinales

En los pacientes que tomen 750 mg diarios con el estómago vacío y presenten reacciones adversas gastrointestinales se reducirá la dosis diaria a 450 mg con alimentos para disminuir la irritación gastrointestinal local pero manteniendo la exposición a Zykadia. En la Tabla 1 figuran las recomendaciones de ajuste de la dosis para el tratamiento de las reacciones adversas gastrointestinales.

Si este tipo de reacciones se acompañan de otras de tipo no gastrointestinal que se indican en la Tabla 1, a fin de reducir la exposición a Zykadia deberán seguirse las

recomendaciones que figuran en la citada tabla para el tratamiento de tales reacciones adversas no gastrointestinales (Tabla 1).

En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones de interrupción, reducción de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento con Zykadia ante determinadas reacciones adversas.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de Zykadia y recomendaciones para el tratamiento de las reacciones adversas.

Criterios	Tratamiento con Zykadia
Reacciones adversas gastrointestinales <sup>a</sup>	<p>Si se presentan reacciones adversas gastrointestinales leves con la dosis de 750 mg con el estómago vacío, se reducirá la dosis a 450 mg con alimentos.</p> <p>En caso de reacciones adversas gastrointestinales severas (grado 3) o intolerables con la dosis de 750 mg con el estómago vacío, se suspenderá el tratamiento con Zykadia hasta que mejoren y después se reanudará en una dosis de 450 mg con alimentos.</p> <p>En los pacientes que ya estén tomando una dosis diaria reducida de 600 o 450 mg con el estómago vacío y presenten reacciones adversas gastrointestinales, se contemplará la conveniencia de bajar la dosis diaria a 300 mg con alimentos o 150 mg con alimentos, respectivamente.</p> <p>En el caso de pacientes que estén tomando 450 mg con alimentos, se considerará la conveniencia de reducir la dosis de Zykadia a 300 mg con alimentos, y después a 150 mg con alimentos si fuera necesario por la aparición de más reacciones adversas.</p> <p>En el caso de pacientes que estén tomando 300 mg con alimentos se considerará la conveniencia de reducir la dosis de Zykadia a 150 mg con alimentos si fuera necesario por la aparición de más reacciones adversas.</p> <p>Se supervisará y tratará a los pacientes, según las pautas asistenciales y la indicación clínica, con antidiarreicos, antieméticos y rehidratación.</p>
Aumento de la alanina-transaminasa (ALT) o de la aspartato-transaminasa (AST) $>5 \times \text{LSN}$ con bilirrubina total $\leq 2,0 \times \text{LSN}$	Suspender la administración de Zykadia hasta que las cifras regresen al nivel inicial o sean $\leq 3 \times \text{LSN}$ , y reanudarla reduciendo la dosis 150 mg
Aumento de la ALT o de la AST $>3 \times \text{LSN}$ coincidente con un aumento de la bilirrubina total $>2,0 \times \text{LSN}$ (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.
Neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.
Intervalo QTc $>500$ ms en al menos 2 electrocardiogramas (ECG) diferentes	Suspender la administración de Zykadia hasta que el QTc regrese a los niveles iniciales o sea $<481$ ms; luego, reanudar el

Criterios	Tratamiento con Zykadia
	tratamiento reduciendo la dosis 150 mg.
Intervalo QTc >500 ms o variación >60 ms respecto al inicio y taquicardia ventricular polimorfa o taquicardia helicoidal ( <i>torsade de pointes</i> ) o manifestaciones de arritmia grave	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.
Bradicardia <sup>b</sup> (sintomática, puede ser intensa y significativa desde el punto de vista médico, está indicada la intervención médica)	<p>Suspender la administración de Zykadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea <math>\geq 60</math> lpm.</p> <p>Evaluar si se están coadministrando medicamentos que puedan causar bradicardia, incluidos los antihipertensivos.</p> <p>Si se identifica e interrumpe el uso de comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia o se ajusta la dosis de la misma, reanudar el tratamiento con Zykadia con la dosis anterior una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea <math>\geq 60</math> lpm.</p> <p>Si no se identifica ni interrumpe el uso de comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia ni tampoco se ajusta la dosis de la misma, reanudar el tratamiento con Zykadia reduciendo la dosis 150 mg, una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea <math>\geq 60</math> lpm.</p>
Bradicardia <sup>b</sup> (consecuencias potencialmente mortales, está indicada la intervención urgente)	<p>Si no se identifica una comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia, interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.</p> <p>Si se identifica e interrumpe el uso de comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia o se ajusta la dosis de la misma, reanudar el tratamiento con Zykadia, reduciendo la dosis 300 mg, una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea <math>\geq 60</math> lpm, con controles frecuentes<sup>c</sup>.</p>
Hiperglucemia persistente >250 mg/dl a pesar de administrar tratamiento hipoglucemiante óptimo	<p>Suspender el tratamiento con Zykadia hasta que esté controlada la hiperglucemia y a continuación reanudarlo reduciendo la dosis 150 mg.</p> <p>Si no se consigue controlar bien la glucemia con una farmacoterapia óptima, se interrumpirá definitivamente el tratamiento.</p>
Aumento de la lipasa o de la amilasa igual o superior a grado 3	Suspender el tratamiento con Zykadia hasta que la lipasa o la amilasa regresen a un nivel igual o inferior a grado 1 y a continuación reanudarlo reduciendo la dosis 150 mg.
<p><sup>a</sup> Si este tipo de reacciones se acompañan de otras de tipo no gastrointestinal que se indican en esta tabla, a fin de reducir la exposición a Zykadia deberán seguirse las recomendaciones que figuran aquí para tratar las reacciones adversas no gastrointestinales.</p> <p><sup>b</sup> Frecuencia cardíaca &lt;60 latidos por minuto (lpm).</p> <p><sup>c</sup> Se debe interrumpir definitivamente en caso de recurrencia.</p>	

Evítese la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A durante el tratamiento con Zykadia. Si no resulta posible evitarlo, se reducirá la dosis de Zykadia aproximadamente un tercio, redondeándola al múltiplo más próximo de 150 mg;

posteriormente, una vez terminado el tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A, puede volver a administrarse la dosis de Zykadia que venía tomándose antes.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes con disfunción renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción renal de leve a moderada. Se debe tener precaución en los pacientes con disfunción renal severa ya que no se tiene experiencia con Zykadia en esta población.

##### Pacientes con disfunción hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción hepática. En los pacientes con disfunción hepática de severa, esta recomendación se basa en que tanto los datos farmacocinéticos tras la administración de dosis únicas como la modelización farmacocinética basada en la fisiología no predijeron ningún cambio en la exposición en el estado de equilibrio. Se debe actuar con precaución en pacientes con disfunción hepática severa.

##### Pacientes pediátricos

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Zykadia en los pacientes pediátricos.

##### Pacientes geriátricos (≥65 años)

Los escasos datos obtenidos en pacientes mayores de 65 años sobre la seguridad y la eficacia de Zykadia no indican que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

#### Método de administración

Zykadia debe administrarse por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío (al menos 2 horas de ayuno antes de la toma y 1 hora después de ella) y a la misma hora todos los días. Las cápsulas de Zykadia deben ingerirse enteras con agua, sin masticarlas ni triturarlas.

Si el paciente presenta reacciones adversas gastrointestinales se contemplará la conveniencia de administrar una dosis reducida de Zykadia y tomada con alimentos.

Si se omite una dosis, no debe tomarse la dosis omitida, sino la siguiente dosis recetada.

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. 2017010451 emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.1.7, con el fin de

continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica
- Declaración como Nueva Entidad Química
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto (NPI): Ref. No. 2017-PSB/GLC-0881-s, fecha de distribución 24 de Mayo de 2017.
- Declaración Sucinta (NSS): Ref. No. 2017-PSB/GLC-0881-s, fecha de distribución 24 de Mayo de 2017.

**CONCEPTO:** Una vez revisada la información allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en cuanto a los resultados de eficacia, la sustentación de la no presentación de sobrevida global frente a que la mediana de supervivencia no se ha alcanzado e incluyeron en el plan de gestión de riesgo la neuropatía como riesgo potencial y las medidas para valorar la eficacia de las medidas de minimización de riesgos la Sala especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica de la siguiente manera:

**Composición:** Cada cápsula contiene 150mg de Ceritinib.

**Forma farmacéutica:** Cápsula

**Indicaciones:** Está indicado para el tratamiento de pacientes que padecen de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico que es positivo para la quinasa (o cinasa) del linfoma anaplásico (ALK) con estado funcional ECOG 0-2

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

**Precauciones y advertencias:**

#### Hepatotoxicidad

En los estudios clínicos, el 1,1% de los pacientes tratados con Zykadia han presentado efectos hepatotóxicos. Se han observado elevaciones de la ALT de grado 3 y 4 en el 25% de los pacientes tratados con Zykadia. En los estudios clínicos, menos del 1% de los pacientes presentaron elevaciones concurrentes de la ALT más de tres veces mayores que el LSN y de la bilirrubina total más del doble del LSN, con fosfatasa alcalina normal. La mayoría de los casos pudieron

tratarse mediante la interrupción o la reducción de la dosis. Pocos eventos requirieron la suspensión definitiva del tratamiento con Zykadia.

Se deben realizar controles con análisis de laboratorio de la función hepática (lo cual incluye la ALT, la AST y la bilirrubina total) antes del inicio del tratamiento y, posteriormente, una vez al mes. En los pacientes que presenten cifras elevadas de transaminasas, se deben realizar controles más frecuentes de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina total, si está clínicamente indicado.

#### Neumopatía intersticial y neumonitis

En los estudios clínicos, se han observado casos severos de neumonitis y neumopatía intersticial con riesgo vital o desenlace mortal en pacientes tratados con Zykadia. La mayoría de los casos severos o con riesgo vital mejoraron o se resolvieron interrumpiendo el tratamiento con Zykadia.

Es necesario supervisar a los pacientes por si presentan síntomas pulmonares indicativos de neumonitis. Hay que descartar otras causas posibles de neumonitis y suspender definitivamente el tratamiento con Zykadia en los pacientes con diagnóstico de neumonitis farmacógena.

#### Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos, ha habido pacientes tratados con Zykadia que han presentado una prolongación del intervalo QTc, que puede acrecentar el riesgo de taquiarritmias ventriculares (p. ej., torsade de pointes) y de muerte súbita. Un análisis centralizado de los datos electrocardiográficos puso de manifiesto la aparición de novo de una prolongación del QTc >500 ms en 12 pacientes (1,3%), 6 de los cuales tenían al inicio del estudio un QTc elevado de >450 ms. Hubo 58 pacientes (6,3%) que presentaron una prolongación del QTc >60 ms con respecto al inicio. Un análisis farmacocinético-farmacodinámico reveló que el ceritinib induce prolongaciones del QTc que dependen de la concentración del fármaco.

Debe evitarse la administración de Zykadia a los pacientes con síndrome del QT prolongado congénito. Se recomienda realizar controles periódicos del ECG y de los electrolitos (p. ej., potasio) en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o alteraciones electrolíticas, así como en aquellos que tomen medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT. En caso de vómitos, diarrea, deshidratación o deterioro de la función renal, se corregirán los electrolitos según proceda clínicamente. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Zykadia en los pacientes cuyos QTc sobrepasen los 500 ms o presenten cambios que superen los 60 ms con respecto al inicio y taquicardia helicoidal (torsade de pointes) o taquicardia ventricular polimorfa o manifestaciones de arritmia grave. Se suspenderá el tratamiento con Zykadia en los pacientes que presenten un QTc que supere los 500 ms en al menos dos ECG

distintos hasta la recuperación de los valores iniciales o hasta que el QTc sea inferior a 481 ms, tras lo cual se reiniciará el tratamiento con Zykadia reduciendo la dosis 150 mg.

### Bradicardia

En los estudios clínicos, se han observado casos asintomáticos de bradicardia en pacientes tratados con Zykadia.

En la medida de lo posible se evitará el uso de Zykadia en combinación con otros fármacos que puedan inducir bradicardia (p. ej., betabloqueantes, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, clonidina y digoxina). Se procederá a controles periódicos de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. En los casos de bradicardia sintomática que no supongan un peligro para la vida del paciente, se suspenderá el tratamiento con Zykadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm y, si es necesario, se evaluará la medicación concomitante y se ajustará la dosis de Zykadia. En caso de bradicardia potencialmente mortal hay que suspender definitivamente el tratamiento con Zykadia si no se logra identificar la comedicación que pudiese haber contribuido a dicha bradicardia. No obstante, si la bradicardia se asocia a una comedicación que puede causar bradicardia o hipotensión, habrá que suspender el tratamiento con Zykadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o hasta que se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm y, en el caso de que la dosis de la comedicación pueda ajustarse o suspenderse, se reiniciará el tratamiento con Zykadia reduciendo la dosis 300 mg una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm, con controles frecuentes.

### Reacciones adversas gastrointestinales

En los estudios clínicos de Zykadia, se han descrito casos muy frecuentes de diarrea, náuseas y vómitos; en este sentido, el 12,5% de los pacientes refirieron episodios de grado 3 o 4 de diarrea, náuseas o vómitos.

Se supervisará y tratará a los pacientes, según las pautas asistenciales y la indicación clínica, con antidiarreicos, antieméticos y rehidratación. Puede interrumpirse el tratamiento o reducirse la dosis con alimentos si es necesario. Si el paciente vomita durante el tratamiento, no debe tomar una dosis adicional, sino que tomará la siguiente dosis prevista.

### Hiper glucemia

Se han descrito casos de hiper glucemia (de todos los grados) en menos del 10% de los pacientes tratados con Zykadia en los estudios clínicos; el 5,4% presentó hiper glucemia de grado 3 o 4. El riesgo de hiper glucemia resultó mayor en los

**pacientes con diabetes mellitus y en los que recibían tratamiento simultáneo con corticoesteroides.**

**Se determinará la glucemia en ayunas antes de iniciar el tratamiento con Zykadia y periódicamente durante el tratamiento, según proceda clínicamente. Se instaurarán hipoglucemiantes u optimarán los mismos de acuerdo con las indicaciones.**

**Elevaciones de la lipasa o de la amilasa**

**Se han observado elevaciones de la lipasa o de la amilasa en pacientes que recibían Zykadia en los estudios clínicos.**

**Es necesario vigilar las cifras de estas enzimas antes de iniciar el tratamiento con Zykadia y luego periódicamente, si está clínicamente indicado**

**Reacciones adversas:**

**Resumen del perfil toxicológico**

**Las reacciones adversas descritas a continuación corresponden a la exposición a Zykadia de 925 pacientes con CPCNP avanzado positivo para la ALK tratados con una dosis inicial de 750 mg administrada por vía oral, una vez al día, en 7 estudios clínicos, 2 de los cuales eran ensayos de fase III aleatorizados y comparativos con un fármaco activo (estudios A2301 y A2303).**

**La mediana de la exposición a Zykadia fue de 44,9 semanas (intervalo de 0,1 a 200,1 semanas). Se les redujo la dosis al 62,2% de los pacientes y se les interrumpió el tratamiento al 74,8% de los pacientes. La tasa de los eventos adversos (EA) que obligaron a interrumpir definitivamente el tratamiento fue del 12,1%. De los EA que motivaron la interrupción permanente, los más frecuentes (>0,5%) fueron: neumonía (0,6%) e insuficiencia respiratoria (0,6%).**

**Las reacciones adversas con una incidencia  $\geq 10\%$  fueron: diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, anomalías en las pruebas de la función hepática, dolor abdominal, disminución del apetito, pérdida de peso, estreñimiento, exantema, aumento de la creatinina en sangre, trastorno esofágico y anemia.**

**Las reacciones adversas de grado 3 o 4 con una incidencia  $\geq 5\%$  fueron: anomalías en las pruebas de la función hepática, fatiga, vómitos, diarrea, náuseas e hiperglucemia.**

**Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos**

**En la Tabla 2 se muestran tanto las reacciones adversas notificadas con la administración de Zykadia (en pacientes tratados con la dosis inicial de 750 mg**

en 7 estudios clínicos [N = 925]) como las categorías de frecuencia a las que han sido asignadas.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se citan por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica también la correspondiente categoría de frecuencia mediante la siguiente convención (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 ( $< 1/10\ 000$ ); y de frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas en pacientes (N = 925) tratados con Zykadia.

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferente	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Anemia	141 (15,2)	Muy frecuente	28 (3,0)	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	365 (39,5)	Muy frecuente	20 (2,2)	Frecuente
Hiperglucemia	87 (9,4)	Frecuente	50 (5,4)	Frecuente
Hipofosfatemia	49 (5,3)	Frecuente	21 (2,3)	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>				
Trastorno de la visión <sup>m</sup>	65 (7,0)	Frecuente	0	
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Pericarditis <sup>h</sup>	54 (5,8)	Frecuente	24 (2,6)	Frecuente
Bradicardia <sup>e</sup>	21 (2,3)	Frecuente	0	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Neumonitis <sup>i</sup>	19 (2,1)	Frecuente	11 (1,2)	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	759 (82,1)	Muy frecuente	48 (5,2)	Frecuente
Náuseas	691 (74,7)	Muy frecuente	49 (5,3)	Frecuente
Vómitos	585 (63,2)	Muy frecuente	52 (5,6)	Frecuente
Dolor abdominal <sup>a</sup>	426 (46,1)	Muy frecuente	23 (2,5)	Frecuente
Estreñimiento	222 (24,0)	Muy	3 (0,3)	Infrecuente

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferente	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
		frecuente		
Trastorno esofágico <sup>f</sup>	130 (14,1)	Muy frecuente	4 (0,4)	Infrecuente
Pancreatitis	5 (0,5)	Infrecuente	5 (0,5)	Infrecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Pruebas de función hepática anormales <sup>c</sup>	20 (2,2)	Frecuente	9 (1,0)	Frecuente
Hepatotoxicidad <sup>d</sup>	10 (1,1)	Frecuente	4 (0,4)	Infrecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Exantema <sup>j</sup>	181 (19,6)	Muy frecuente	4 (0,4)	Infrecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Insuficiencia renal <sup>k</sup>	17 (1,8)	Frecuente	2 (0,2)	Infrecuente
Disfunción renal <sup>l</sup>	9 (1,0)	Frecuente	1 (0,1)	Infrecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Fatiga <sup>g</sup>	448 (48,4)	Muy frecuente	71 (7,7)	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Anomalías en las pruebas de la función hepática <sup>b</sup>	560 (60,5)	Muy frecuente	347 (37,5)	Muy frecuente
Pérdida de peso	255 (27,6)	Muy frecuente	26 (2,8)	Frecuente
Aumento de la creatinina en sangre	204 (22,1)	Muy frecuente	5 (0,5)	Infrecuente
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	90 (9,7)	Frecuente	19 (2,1)	Frecuente
Aumento de la lipasa	44 (4,8)	Frecuente	32 (3,5)	Frecuente
Aumento de la amilasa	65 (7,0)	Frecuente	29 (3,1)	Frecuente
<p><sup>a</sup> «Dolor abdominal» incluye los términos preferidos siguientes: dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, molestia abdominal y molestia epigástrica.</p> <p><sup>b</sup> «Anomalías en las pruebas de la función hepática» incluye los términos preferidos siguientes: aumento de la alanina-transaminasa, aumento de la aspartato-transaminasa, aumento de la <math>\gamma</math>-glutamyltransferasa, aumento de la bilirrubina en la sangre, aumento de las transaminasas, aumento de las enzimas hepáticas, pruebas de función hepática anormales, valores elevados en las pruebas de función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre.</p> <p><sup>c</sup> «Pruebas de función hepática anormales» incluye los términos preferidos siguientes: alteración de la función hepática e hiperbilirrubinemia.</p> <p><sup>d</sup> «Hepatotoxicidad» incluye los términos preferidos siguientes: lesión hepática farmacológica,</p>				

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferente	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
<p><i>hepatitis colestásica, lesión hepatocelular y hepatotoxicidad.</i></p> <p><sup>e</sup> «Bradycardia» incluye los términos preferidos siguientes: <i>bradicardia y bradicardia sinusal.</i></p> <p><sup>f</sup> «Trastorno esofágico» incluye los términos preferidos siguientes: <i>dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico y disfagia.</i></p> <p><sup>g</sup> «Fatiga» incluye los términos preferidos siguientes: <i>fatiga y astenia.</i></p> <p><sup>h</sup> «Pericarditis» incluye los términos preferidos siguientes: <i>derrame pericárdico y pericarditis.</i></p> <p><sup>i</sup> «Neumonitis» incluye los términos preferidos siguientes: <i>neumopatía intersticial y neumonitis.</i></p> <p><sup>j</sup> «Exantema» incluye los términos preferidos siguientes: <i>exantema, dermatitis acneiforme y exantema maculopapuloso.</i></p> <p><sup>k</sup> «Insuficiencia renal» incluye los términos preferidos siguientes: <i>lesión renal aguda e insuficiencia renal.</i></p> <p><sup>l</sup> «Disfunción renal» incluye los términos preferidos siguientes: <i>azoemia y disfunción renal.</i></p> <p><sup>m</sup> «Trastorno de la visión» incluye los términos preferidos siguientes: <i>deterioro de la visión, visión borrosa, fotopsia, miodesopsias, reducción de la agudeza visual, trastorno de la acomodación ocular y presbicia.</i></p>				

### Reacciones adversas gastrointestinales

En un estudio clínico en el que se comparó el uso de Zykadia en dosis de 450 o 600 mg al día con alimentos (N = 44, N = 46) frente a 750 mg al día en ayunas (N = 45), en el grupo de 450 mg con alimentos hubo menos reacciones adversas gastrointestinales (EA de diarrea, náuseas y vómitos, con independencia del grado: 47,7%, 45,5% y 22,7%, respectivamente) que en el de 750 mg en ayunas (64,4%, 62,2% y 42,2%, respectivamente). Se presentaron EA de diarrea, náuseas y vómitos de grado 1 en el 43,2%, 29,5% y 18,2%, respectivamente, de los pacientes del grupo de 450 mg con alimentos y en el 51,1%, 40,0% y 33,3%, respectivamente, de los pacientes del grupo de 750 mg en ayunas. Se presentaron EA de diarrea, náuseas y vómitos de grado 2 en el 4,5%, 15,9% y 4,5%, respectivamente, de los pacientes del grupo de 450 mg con alimentos y en el 13,3%, 15,6% y 2,2%, respectivamente, de los pacientes del grupo de 750 mg en ayunas. En el grupo tratado con 450 mg con alimentos no hubo EA de diarrea, náuseas o vómitos de grado 3 o 4, mientras que en el tratado con 750 mg en ayunas los hubo en el 0%, 6,7% y 6,7% de los pacientes, respectivamente. El perfil toxicológico general observado en este estudio concordó con el ya conocido de Zykadia.

### Poblaciones especiales

De los 925 pacientes tratados con Zykadia en 7 estudios clínicos, 168 (18,2%) eran mayores de 65 años. El perfil toxicológico en pacientes mayores de 65 años fue similar al de los pacientes menores de 65 años.

**Interacciones: Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ceritinib.**

En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 450 mg de ceritinib con ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 14 días), un inhibidor potente del CYP3A y de la gpP, produjo valores de  $AUC_{\infty}$  y de  $C_{máx}$  de ceritinib 2,9 y 1,2 veces mayores que los correspondientes valores del ceritinib administrado solo. Se predijo mediante simulaciones que el AUC en el estado estacionario del ceritinib administrado en dosis reducidas con 200 mg de ketoconazol dos veces al día durante 14 días es similar al AUC en el estado estacionario del ceritinib solo. Si no puede evitarse la administración simultánea de inhibidores potentes del CYP3A (como, por ejemplo, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina, el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y la nefazodona), la dosis de ceritinib se reducirá aproximadamente un tercio, redondeándola al múltiplo más próximo de 150 mg. Una vez terminado el tratamiento con el inhibidor del CYP3A, puede volver a administrarse la dosis de ceritinib que venía tomándose antes.

Según datos *in vitro*, el ceritinib es un sustrato de un transportador de salida de fármacos, la glucoproteína P (gpP). Si se administra con fármacos que inhiben la gpP, es probable que se produzca un aumento de la concentración de ceritinib. Es necesario tener precaución con el uso concomitante de inhibidores de la gpP y supervisar atentamente las reacciones adversas.

**Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ceritinib**

En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib con rifampicina (600 mg una vez al día durante 14 días), un inductor potente del CYP3A y de la gpP, redujo en un 70% y un 44% el  $AUC_{\infty}$  y la  $C_{máx}$  de ceritinib, respectivamente, en comparación con el ceritinib administrado solo. La administración simultánea de ceritinib con inductores potentes del CYP3A y de la gpP reduce las concentraciones plasmáticas de ceritinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A, como, por ejemplo, la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína, la rifabutina, la rifampicina y la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe tener precaución con el uso concurrente de inductores de la gpP.

**Agentes cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por el ceritinib**

Según datos *in vitro*, el ceritinib inhibe competitivamente el metabolismo de un sustrato del CYP3A, el midazolam, y de un sustrato del CYP2C9, el diclofenaco. También se observó una inhibición del CYP3A dependiente del tiempo. El valor de  $C_{máx}$  de ceritinib que se obtiene con la dosis clínica recomendada de 750 mg por día en el estado estacionario puede superar los valores de la  $K_i$  de la inhibición de los citocromos CYP3A y CYP2C9, lo cual sugiere que el ceritinib puede inhibir la

depuración de otros productos medicinales metabolizados por estas enzimas en las concentraciones de interés clínico. Es posible que sea necesario reducir la dosis de los medicamentos coadministrados que sean sustratos metabólicos de los citocromos CYP3A y CYP2C9. Se debe evitar la administración concurrente de ceritinib con sustratos del CYP3A cuyos índices terapéuticos sean estrechos (p. ej., astemizol, cisaprida, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, tacrolímús, alfentanilo y sirolímús) o con sustratos del CYP2C9 cuyos índices terapéuticos sean estrechos (p. ej., fenitoína y warfarina).

Según datos *in vitro*, el ceritinib también inhibe los citocromos CYP2A6 y CYP2E1 en concentraciones de interés clínico. Por lo tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la comedicación que se metabolice principalmente a través de esas enzimas. Se debe tener precaución con el uso concomitante de sustratos del CYP2A6 y del CYP2E1 y se recomienda la supervisión atenta de las reacciones adversas.

#### Agentes que son sustratos de transportadores

Los datos *in vitro* indican que el ceritinib, en concentraciones de interés clínico, no inhibe los transportadores de salida apicales BCRP, gpP o MRP2, ni los transportadores hepáticos de entrada OATP1B1 u OATP1B3, los transportadores de entrada de aniones orgánicos renales OAT1 y OAT3 o los transportadores de entrada de cationes orgánicos OCT1 u OCT2. Por consiguiente, es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas como resultado de una inhibición de los sustratos de estos transportadores mediada por el ceritinib.

#### Agentes que afectan el pH gástrico

Los fármacos que reducen el ácido gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, antiácidos) pueden alterar la solubilidad del ceritinib y reducir su biodisponibilidad, puesto que el ceritinib presenta una solubilidad dependiente del pH y pierde solubilidad a medida que el pH aumenta *in vitro*. En un estudio de interacciones farmacológicas en sujetos sanos (N=22), la coadministración de una dosis única de 750 mg de ceritinib y 40 mg de esomeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) diariamente durante 6 días disminuyó la exposición al ceritinib (el AUC<sup>∞</sup> y la C<sub>máx</sub> descendieron en un 76% y un 79% respectivamente). Sin embargo, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib con inhibidores de la bomba de protones durante 6 días en un subgrupo de pacientes del estudio X2101 indicaba que el efecto en la exposición al ceritinib era menor que el observado en sujetos sanos, dado que el AUC (IC del 90%) disminuyó un 30% (0%; 52%) y la C<sub>máx</sub> (IC del 90%), un 25% (5%; 41%), sin que se observara ningún efecto clínicamente significativo en la exposición al ceritinib en el estado estacionario después de la administración de ceritinib una vez al día.

Esto se confirmó posteriormente mediante un análisis por subgrupos de tres estudios clínicos ( $N > 400$ ) en pacientes con y sin inhibidores de la bomba de protones, que mostró una exposición en el estado estacionario y una seguridad y eficacia clínicas similares.

#### Interacciones del fármaco con alimentos sólidos y líquidos

La biodisponibilidad del ceritinib aumenta en presencia de alimentos, según el contenido graso de la comida. Zykadia debe tomarse con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes y una hora después de la administración de la dosis de Zykadia.

Si el paciente presenta reacciones adversas gastrointestinales se contemplará la conveniencia de administrar una dosis reducida de Zykadia y tomada con alimentos.

Se indicará al paciente que evite el consumo de pomelo o de jugo de pomelo, ya que estos pueden inhibir el CYP3A en la pared intestinal y aumentar la biodisponibilidad del ceritinib.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas (y medidas anticonceptivas, si corresponde)

Se debe aconsejar a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que usen un método anticonceptivo extremadamente eficaz durante el tratamiento con Zykadia y hasta 3 meses después de interrumpirlo.

#### Embarazo

No existen datos con respecto al uso de Zykadia en gestantes. Los estudios de toxicidad para la función reproductora (es decir, de desarrollo embrionario) efectuados en ratas y conejas preñadas no indicaron fetotoxicidad ni teratogenia cuando se administró ceritinib a estos animales durante la organogénesis; sin embargo, la exposición plasmática materna fue inferior a la observada con la dosis recomendada de 750 mg en los estudios clínicos. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Zykadia no debe administrarse a las gestantes, salvo que el posible beneficio justifique los riesgos para el feto.

#### Lactancia

No se sabe si el ceritinib pasa a la leche humana. Como muchos fármacos lo hacen, y debido a la posibilidad de que ocurran reacciones adversas graves en los recién nacidos o los lactantes, se debe optar por abstenerse de dar de mamar

o por abstenerse de utilizar Zykadia, teniendo en cuenta la importancia de Zykadia para la madre.

#### Fecundidad

No se sabe si Zykadia puede causar esterilidad en los varones o las mujeres.

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Posología y administración

##### Población destinataria general

La dosis recomendada de Zykadia es de 750 mg, administrada por vía oral una vez al día, con el estómago vacío (no se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes y una hora después de la administración de la dosis de Zykadia) a la misma hora todos los días.

La dosis máxima recomendada es de 750 mg por día.

El tratamiento debe continuar mientras proporcione un beneficio clínico al paciente.

#### Modificaciones de la dosis

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento o reducir temporalmente la dosis de Zykadia en función de la seguridad y la tolerabilidad del individuo. Si es necesario reducir la dosis de Zykadia por una reacción adversa que no aparece en la Tabla 1, se reducirá la dosis diaria por escalones de 150 mg. Se deben considerar la identificación y el tratamiento precoces de las reacciones adversas con las medidas terapéuticas complementarias convencionales.

Se suspenderá el tratamiento con Zykadia si el paciente no tolera la dosis diaria de 300 mg con el estómago vacío o de 150 mg con alimentos.

#### Reacciones adversas gastrointestinales

En los pacientes que tomen 750 mg diarios con el estómago vacío y presenten reacciones adversas gastrointestinales se reducirá la dosis diaria a 450 mg con alimentos para disminuir la irritación gastrointestinal local pero manteniendo la exposición a Zykadia. En la Tabla 1 figuran las recomendaciones de ajuste de la dosis para el tratamiento de las reacciones adversas gastrointestinales.

Si este tipo de reacciones se acompañan de otras de tipo no gastrointestinal que se indican en la Tabla 1, a fin de reducir la exposición a Zykadia deberán seguirse las recomendaciones que figuran en la citada tabla para el tratamiento de tales reacciones adversas no gastrointestinales (Tabla 1).

En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones de interrupción, reducción de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento con Zykadia ante determinadas reacciones adversas.

**Tabla 1 Ajuste de la dosis de Zykadia y recomendaciones para el tratamiento de las reacciones adversas.**

Criterios	Tratamiento con Zykadia
Reacciones adversas gastrointestinales <sup>a</sup>	<p>Si se presentan reacciones adversas gastrointestinales leves con la dosis de 750 mg con el estómago vacío, se reducirá la dosis a 450 mg con alimentos.</p> <p>En caso de reacciones adversas gastrointestinales severas (grado 3) o intolerables con la dosis de 750 mg con el estómago vacío, se suspenderá el tratamiento con Zykadia hasta que mejoren y después se reanudará en una dosis de 450 mg con alimentos.</p> <p>En los pacientes que ya estén tomando una dosis diaria reducida de 600 o 450 mg con el estómago vacío y presenten reacciones adversas gastrointestinales, se contemplará la conveniencia de bajar la dosis diaria a 300 mg con alimentos o 150 mg con alimentos, respectivamente.</p> <p>En el caso de pacientes que estén tomando 450 mg con alimentos, se considerará la conveniencia de reducir la dosis de Zykadia a 300 mg con alimentos, y después a 150 mg con alimentos si fuera necesario por la aparición de más reacciones adversas.</p> <p>En el caso de pacientes que estén tomando 300 mg con alimentos se considerará la conveniencia de reducir la dosis de Zykadia a 150 mg con alimentos si fuera necesario por la aparición de más reacciones adversas.</p> <p>Se supervisará y tratará a los pacientes, según las pautas asistenciales y la indicación clínica, con antidiarreicos, antieméticos y rehidratación.</p>
Aumento de la alanina-transaminasa (ALT) o de la aspartato-transaminasa (AST) $>5 \times$ LSN con bilirrubina total $\leq 2,0 \times$ LSN	Suspender la administración de Zykadia hasta que las cifras regresen al nivel inicial o sean $\leq 3 \times$ LSN, y reanudarla reduciendo la dosis 150 mg
Aumento de la ALT o de la AST $>3 \times$ LSN coincidente con un aumento de la bilirrubina total $>2,0 \times$ LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.
Neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.
Intervalo QTc $>500$ ms en al menos 2 electrocardiogramas (ECG) diferentes	Suspender la administración de Zykadia hasta que el QTc regrese a los niveles iniciales o sea $<481$ ms; luego, reanudar el tratamiento reduciendo la dosis 150 mg.
Intervalo QTc $>500$ ms o variación	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.

>60 ms respecto al inicio y taquicardia ventricular polimorfa o taquicardia helicoidal ( <i>torsade de pointes</i> ) o manifestaciones de arritmia grave	
Bradicardia <sup>b</sup> (sintomática, puede ser intensa y significativa desde el punto de vista médico, está indicada la intervención médica)	<p>Suspender la administración de Zykadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea <math>\geq 60</math> lpm.</p> <p>Evaluar si se están coadministrando medicamentos que puedan causar bradicardia, incluidos los antihipertensivos.</p> <p>Si se identifica e interrumpe el uso de comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia o se ajusta la dosis de la misma, reanudar el tratamiento con Zykadia con la dosis anterior una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea <math>\geq 60</math> lpm.</p> <p>Si no se identifica ni interrumpe el uso de comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia ni tampoco se ajusta la dosis de la misma, reanudar el tratamiento con Zykadia reduciendo la dosis 150 mg, una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea <math>\geq 60</math> lpm.</p>
Bradicardia <sup>b</sup> (consecuencias potencialmente mortales, está indicada la intervención urgente)	<p>Si no se identifica una comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia, interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.</p> <p>Si se identifica e interrumpe el uso de comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia o se ajusta la dosis de la misma, reanudar el tratamiento con Zykadia, reduciendo la dosis 300 mg, una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea <math>\geq 60</math> lpm, con controles frecuentes<sup>c</sup>.</p>
Hiperglucemia persistente >250 mg/dl a pesar de administrar tratamiento hipoglucemiante óptimo	<p>Suspender el tratamiento con Zykadia hasta que esté controlada la hiperglucemia y a continuación reanudarlo reduciendo la dosis 150 mg.</p> <p>Si no se consigue controlar bien la glucemia con una farmacoterapia óptima, se interrumpirá definitivamente el tratamiento.</p>
Aumento de la lipasa o de la amilasa igual o superior a grado 3	<p>Suspender el tratamiento con Zykadia hasta que la lipasa o la amilasa regresen a un nivel igual o inferior a grado 1 y a continuación reanudarlo reduciendo la dosis 150 mg.</p>
<p><sup>a</sup> Si este tipo de reacciones se acompañan de otras de tipo no gastrointestinal que se indican en esta tabla, a fin de reducir la exposición a Zykadia deberán seguirse las recomendaciones que figuran aquí para tratar las reacciones adversas no gastrointestinales.</p> <p><sup>b</sup> Frecuencia cardíaca &lt;60 latidos por minuto (lpm).</p> <p><sup>c</sup> Se debe interrumpir definitivamente en caso de recurrencia.</p>	

Evítese la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A durante el tratamiento con Zykadia. Si no resulta posible evitarlo, se reducirá la dosis de Zykadia aproximadamente un tercio, redondeándola al múltiplo más próximo de 150 mg; posteriormente, una vez terminado el tratamiento con el inhibidor potente

del CYP3A, puede volver a administrarse la dosis de Zykadia que venía tomándose antes.

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes con disfunción renal**

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción renal de leve a moderada. Se debe tener precaución en los pacientes con disfunción renal severa ya que no se tiene experiencia con Zykadia en esta población.

#### **Pacientes con disfunción hepática**

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción hepática. En los pacientes con disfunción hepática de severa, esta recomendación se basa en que tanto los datos farmacocinéticos tras la administración de dosis únicas como la modelización farmacocinética basada en la fisiología no predijeron ningún cambio en la exposición en el estado de equilibrio. Se debe actuar con precaución en pacientes con disfunción hepática severa.

#### **Pacientes pediátricos**

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Zykadia en los pacientes pediátricos.

#### **Pacientes geriátricos (≥65 años)**

Los escasos datos obtenidos en pacientes mayores de 65 años sobre la seguridad y la eficacia de Zykadia no indican que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

### **Método de administración**

Zykadia debe administrarse por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío (al menos 2 horas de ayuno antes de la toma y 1 hora después de ella) y a la misma hora todos los días. Las cápsulas de Zykadia deben ingerirse enteras con agua, sin masticarlas ni triturarlas.

Si el paciente presenta reacciones adversas gastrointestinales se contemplará la conveniencia de administrar una dosis reducida de Zykadia y tomada con alimentos.

Si se omite una dosis, no debe tomarse la dosis omitida, sino la siguiente dosis recetada.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional**

**Norma farmacológica Ceritinib, cápsula 150 mg 6.0.0.0.N10**

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 Ceritinib 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.

En cuanto al plan de gestión del Reiso, la Sala recomienda aprobar la versión 4.0

Dada la reciente entrada en comercialización del producto en otros países, la Sala considera que junto con el registro sanitario se debe actualizar la información del informe periódico de seguridad PBRER conforme la periodicidad de entrega internacional, con su respectiva evaluación del riesgo y con resumen ejecutivo en español.

Por último, debe ajustar el Inserto (NPI): Ref. No. 2017-PSB/GLC-0881-s, fecha de distribución 24 de Mayo de 2017 y la Declaración Sucinta (NSS): Ref. No. 2017-PSB/GLC-0881-s, fecha de distribución 24 de Mayo de 2017 a la información farmacológica aprobada

### 3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.1.2.1 GLIVEC® 100MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR GLIVEC® 400MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR

Expediente : 19939440 / 19939438  
 Radicado : 2017156906 / 2017156908  
 Fecha : 27/10/2017  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Imatinib

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide (mielógena) crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma filadelfia (Imc ph+).
- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con Imc en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón?

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma filadelfia (Ila ph+), integrada en la quimioterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con Ila ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos (smd/tmp) asociados a reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (pdgfr).
- Tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (ms) sin la mutación d816v de c-kit o con estado mutacional desconocido de c-kit.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (she) o leucemia eosinofílica crónica (lec).
- Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (tegi) de carácter irresecable o metastásico asociados a kit (cd117), es decir, con tegi kit+.
- Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del tegi kit+.
- Tratamiento de los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (dfsp) de carácter irresecable, recidivante o metastásico.

#### Contraindicaciones:

Glivec está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

Pueden producirse interacciones farmacológicas al administrar glivec con otros medicamentos. Se recomienda cautela al administrar glivec con rifampicina u otros inductores potentes del cyp3a4, ketoconazol u otros inhibidores potentes del cyp3a4, sustratos del cyp3a4 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, ciclosporina o pimozida) o sustratos del cyp2c9 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, warfarina y otros derivados cumarínicos).

#### Hipotiroidismo

Se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron una terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con glivec. En estos pacientes deben vigilarse minuciosamente las concentraciones de tirotropina (tsh).

#### Hepatotoxicidad

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o grave) deben supervisarse minuciosamente las cifras en sangre periférica y las enzimas hepáticas.

Se han observado casos de toxicidad hepática transitoria en forma de aumentos de las transaminasas e hiperbilirrubinemia cuando glivec se administró con una quimioterapia de dosis elevadas. Además, se han recibido comunicaciones esporádicas de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática cuando glivec se administre asociado a una quimioterapia que pueda provocar disfunción hepática.

#### Retención de líquido

Se han registrado casos de retención importante de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis y edema superficial) en aproximadamente el 2,5% de los pacientes con lmc recién diagnosticada que tomaban glivec. Por lo tanto, se recomienda pesar periódicamente a los pacientes. Cualquier aumento rápido de peso debe ser minuciosamente investigado y, en caso necesario, deben emprenderse los cuidados complementarios y las medidas terapéuticas que sean adecuados. En los estudios clínicos se observó una mayor incidencia de tales eventos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

#### Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar atentamente a los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal. Los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinófilico (she) e infiltración oculta de células del she en el miocardio, al inicio del tratamiento con glivec se han observado casos esporádicos de choque cardíogeno o disfunción del ventrículo izquierdo que guardaban relación con la desgranulación de dichas células. Esta reacción puede revertir si se administran corticoesteroides sistémicos, se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende momentáneamente la administración de glivec. Los trastornos mielodisplásicos o mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica pueden asociarse a concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con she/lec y en los pacientes con smd/tmp o ms asociados a concentraciones elevadas de eosinófilos. Si algún valor presenta anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con glivec.

#### Hemorragia gastrointestinal

En los estudios clínicos de fase iii efectuados en pacientes con tegi malignos de carácter irsecable o metastásico, 211 pacientes (el 12,9%) presentaron hemorragias de grado 3/4 en alguna zona. En el estudio clínico de fase ii realizado en pacientes con

tegi malignos de carácter irreseccable o metastásico (estudio b2222) se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intrabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La localización gastrointestinal del tumor puede haber contribuido a la hemorragia gastrointestinal en esta población de pacientes. Además, desde la comercialización del producto se ha notificado una ectasia vascular antral gástrica (GAVE), causa poco frecuente de hemorragia gastrointestinal, en pacientes con lmc, lla y otras enfermedades. Por consiguiente, es necesario vigilar la presencia de síntomas gastrointestinales en el paciente al principio del tratamiento con glivec y durante el mismo. Si fuera necesario, se puede considerar la posibilidad de retirar el tratamiento con glivec.

#### Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con glivec. Por ello se recomienda corregir cualquier deshidratación de importancia clínica y tratar la hiperuricemia antes de comenzar el tratamiento con glivec

#### Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis b en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa bcr-abl, como imatinib. Algunos casos relativos a los fármacos de la clase de inhibidores de la tirosina-cinasa bcr-abl desencadenaron una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que dieron lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis b en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con imatinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con imatinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis b a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis b antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis b (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis b durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis b que necesiten tratamiento con imatinib deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis b durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

#### Pruebas de laboratorio

Se deben realizar de forma periódica hemogramas completos durante el tratamiento con glivec. El tratamiento con glivec de pacientes con lmc se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia. No obstante, la manifestación de estas citopenias depende del

estadio de la enfermedad en tratamiento; las citopenias son más frecuentes en los pacientes con lmc en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con lmc en fase crónica. En tales casos se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de glivec.

En los pacientes que reciben glivec es necesario controlar de forma asidua la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina). Tales anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de glivec.

Glivec y sus metabolitos no se eliminan de manera significativa por vía renal. Aunque la depuración de creatinina disminuye con la edad, ésta no afecta la cinética de glivec en sumo grado. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib es aparentemente mayor que en los pacientes con función renal normal debida probablemente a las concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida ? (agp, proteína transportadora del imatinib) que se observan en esas personas. A juzgar por la depuración de creatinina (CRCL), no hay correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal entre los pacientes con disfunción renal leve (crcl: 40-59 ml/min) y los pacientes con disfunción renal grave (crcl <20 ml/min). No obstante, como se recomienda en el apartado posología y administración, cabe la posibilidad de reducir la dosis inicial de imatinib si no es tolerada.

#### Niños y adolescentes

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron glivec. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib en el crecimiento de los niños. Por consiguiente, se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento de los niños que reciben glivec

#### Conducción y uso de máquinas

Se han recibido notificaciones de accidentes de tráfico en pacientes tratados con glivec. Aunque no se sospecha que glivec haya sido la causa de la mayoría de tales casos, se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de sufrir mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con glivec. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de conducir vehículos o de operar máquinas

**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.

- Información para prescribir Ref. No. 2017-PSB/GLC-0889-s, de fecha de distribución 24 de Agosto de 2017.
- Declaración Sucinta (NSS) Ref. No. 2017-PSB/GLC-0889-s, de fecha de distribución 24 de Agosto de 2017

#### Nueva dosificación y posología:

El tratamiento debe ser instaurado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento de pacientes con neoplasias hemáticas y sarcomas malignos, según corresponda.

La dosis prescrita debe administrarse por vía oral con una comida y un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de trastornos gastrointestinales. Las dosis de 400 o 600 mg deben administrarse una vez al día, pero la de 800 mg se administra repartida en dos tomas diarias de 400 mg, una por la mañana y otra por la noche.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos recubiertos, éstos pueden disgregarse en un vaso de agua o de jugo de manzana. El número necesario de comprimidos se debe colocar en un volumen adecuado de líquido (aproximadamente 50 ml por comprimido de 100 mg y 200 ml por comprimido de 400 mg) y luego se debe revolver la mezcla con una cucharita. Una vez que el comprimido o los comprimidos se hayan disgregado por completo se debe beber la suspensión de inmediato.

El tratamiento debe continuar mientras proporcione algún beneficio al paciente. Se recomienda supervisar sistemáticamente la respuesta al tratamiento con Glivec en los pacientes con LMC Ph+ y cuando se modifique la terapia a fin de identificar las respuestas subóptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, así como posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.

#### Población destinataria general

##### Posología en la LMC

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/día para los pacientes adultos con leucemia mieloide en fase crónica y de 600 mg/día para los pacientes en fase acelerada o en crisis blástica.

Si no ocurren reacciones adversas severas ni una neutropenia o una trombocitopenia importantes no asociadas a la leucemia, se puede aumentar la dosis de 400 a 600 u 800 mg/día en los pacientes con LMC en fase crónica, o de 600 a 800 mg/día como máximo en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento), remisión hemática insuficiente tras por lo menos 3 meses de tratamiento, ausencia de

remisión citogenética al cabo de 12 meses de tratamiento, o pérdida de la remisión hemática o citogenética conseguida anteriormente.

Con respecto al uso en niños,  
Posología en la LLA Ph+

La dosis recomendada de Glivec es de 600 mg/día para los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda Ph+. Con respecto al uso en niños.

Posología en los SMD/TMP

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/día para los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos-trastornos mieloproliferativos.

Posología en la MS

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/día para los pacientes adultos con mastocitosis sistémica sin la mutación D816V de KIT o con estado mutacional desconocido, o para los pacientes que no han conseguido una remisión satisfactoria con otros tratamientos.

En los pacientes con MS acompañada de eosinofilia (hemopatía clonal relacionada con la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- $\alpha$ ), se recomienda una dosis inicial de 100 mg/día. Si las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento, y mientras no existan reacciones adversas, cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 a 400 mg en estos pacientes.

Posología en el SHE o la LEC

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/día para los pacientes adultos con SHE/LEC.

En los pacientes con SHE o LEC en quienes se ha confirmado la presencia de la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- $\alpha$ , se recomienda una dosis inicial de 100 mg/día. Si las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento, y mientras no existan reacciones adversas, cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 a 400 mg en estos pacientes.

Posología en los TEGI

La dosis recomendada de Glivec para los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos es de 400 mg/día.

En estos pacientes cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 400 a 600 u 800 mg si los análisis revelan una respuesta insuficiente al tratamiento y si no se observan reacciones adversas.

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/día para el tratamiento adyuvante de los pacientes adultos que han sido objeto de la resección de un TEGI. La duración del tratamiento mínima recomendada es de 36 meses.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento adyuvante con Glivec.

#### Posología en el DFSP

La dosis recomendada de Glivec es de 800 mg/día para los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans.

#### Ajuste posológico debido a reacciones adversas

##### Reacciones adversas no hemáticas

Si el uso de Glivec provoca una reacción adversa no hemática severa, debe suspenderse el tratamiento hasta que el episodio se haya resuelto. El tratamiento puede reanudarse posteriormente, si procede, según la severidad inicial del evento.

Si la concentración de bilirrubina es  $> 3 \times$  LSNI (límite superior de los valores institucionales normales) o la concentración de transaminasas hepáticas es  $> 5 \times$  LSNI, debe suspenderse la administración de Glivec hasta que la concentración de bilirrubina vuelva a ser  $< 1,5 \times$  LSNI y las concentraciones de transaminasas  $< 2,5 \times$  LSNI. Posteriormente, el tratamiento con Glivec puede proseguir con una dosis diaria menor. En los adultos, la dosis debe reducirse de 400 a 300 mg, de 600 a 400 mg o de 800 a 600 mg, y en los niños de 340 a 260 mg/m<sup>2</sup>/día.

##### Reacciones adversas hemáticas

En caso de neutropenia o trombocitopenia severas, se aconseja reducir la dosis o interrumpir el tratamiento según las indicaciones de la siguiente tabla.

Tabla 1 Ajuste de la dosis debido a neutropenia o trombocitopenia

MS acompañada de eosinofilia y SHE/LEC con cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- $\alpha$ (dosis inicial de 100 mg)	RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos < $50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Suspender Glivec hasta que el RAN sea <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> y los trombocitos <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa).</li> </ol>
LMC en fase crónica, SMD/TMP, MS, SHE/LEC y TEGl (dosis inicial de 400 mg)	RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos < $50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Suspender Glivec hasta que el RAN sea <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> y los trombocitos <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa).</li> <li>Si el RAN vuelve a ser &lt; <math>1,0 \times 10^9/l</math> o los trombocitos &lt; <math>50 \times 10^9/l</math>, repetir el 1.º paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 300 mg.</li> </ol>
LMC pediátrica en fase crónica (a una dosis de 340 mg/m <sup>2</sup> )	RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos < $50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Suspender Glivec hasta que el RAN sea <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> y los trombocitos <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa).</li> <li>Si el RAN vuelve a ser &lt; <math>1,0 \times 10^9/l</math> o los trombocitos &lt; <math>50 \times 10^9/l</math>, repetir el 1.º paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
LMC en fase acelerada o en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 600 mg <sup>c</sup> )	<sup>a</sup> RAN < $0,5 \times 10^9/l$ y/o trombocitos < $10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Verificar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula).</li> <li>Si la citopenia no se relaciona con la leucemia, reducir la dosis de Glivec a 400 mg<sup>b</sup>.</li> <li>Si la citopenia persiste durante dos semanas, reducir la dosis a 300 mg<sup>d</sup>.</li> <li>Si la citopenia persiste durante cuatro semanas y sigue sin guardar relación con la leucemia, suspender el tratamiento con Glivec hasta que el RAN sea <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> y los trombocitos <math>\geq 20 \times 10^9/l</math> y luego reanudar el tratamiento a la dosis de 300 mg<sup>d</sup>.</li> </ol>
DFSP (dosis inicial de 800 mg)	RAN < $1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos < $50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Suspender Glivec hasta que el RAN sea <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> y los trombocitos <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>Reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis de 600 mg.</li> <li>Si el RAN vuelve a ser &lt; <math>1,0 \times 10^9/l</math> o los trombocitos &lt; <math>50 \times 10^9/l</math>, repetir el 1.º paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 400 mg.</li> </ol>

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

<sup>a</sup> después de al menos 1 mes de tratamiento

<sup>b</sup> o 260 mg/m<sup>2</sup> en niños

<sup>c</sup> o 340 mg/m<sup>2</sup> en niños

<sup>d</sup> o 200 mg/m<sup>2</sup> en niños

## Poblaciones especiales

### Niños

No hay antecedentes de uso de Glivec en niños menores de 2 años con LMC o menores de 1 año con LLA Ph+. Se tienen escasos antecedentes o ningún antecedente del uso de Glivec en otras indicaciones.

La posología pediátrica se basa en la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). En los niños con LMC en fase crónica o en fase avanzada y LLA Ph+ se recomienda administrar dosis diarias de  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  (sin superar un total de  $600 \text{ mg}/\text{día}$ ). En la LMC y la LLA Ph+, el tratamiento puede administrarse en una sola toma diaria. Alternativamente, en la LMC cabe la posibilidad de repartir la dosis diaria en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche.

### Insuficiencia hepática

El imatinib se metaboliza principalmente en el hígado. Los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave deben recibir la dosis mínima recomendada de  $400 \text{ mg}/\text{día}$ . La dosis debe reducirse en caso de no ser tolerada.

### Insuficiencia renal

El imatinib y sus metabolitos no se eliminan en grado significativo por vía renal. Los pacientes con disfunción renal o en diálisis pueden empezar el tratamiento con la dosis mínima recomendada de  $400 \text{ mg}/\text{día}$ . No obstante, en esos casos se recomienda cautela. Cabe la posibilidad de reducir la dosis si no es tolerada o de aumentarla en caso de ineficacia, si es tolerada.

### Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas relacionadas con la edad en los ensayos clínicos en los que participaron más de un 20% de personas mayores de 65 años. No es necesario hacer recomendaciones posológicas específicas en los ancianos.

## Nuevas indicaciones:

Glivec está indicado para el:

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide (mielógena) crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LMC Ph+).
- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón  $\alpha$ .

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), integrado en la quimioterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados a reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGFR).
- Tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) sin la mutación D816V de c-KIT o con estado mutacional desconocido de c-KIT.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).
- Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irresecable o metastásico asociados a KIT (CD117), es decir, con TEGI KIT+.
- Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del TEGI KIT+.
- Tratamiento de los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irresecable, recidivante o metastásico

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Glivec está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

#### Advertencias y precauciones

Pueden producirse interacciones farmacológicas al administrar Glivec con otros medicamentos. Se recomienda cautela al administrar Glivec con rifampicina u otros inductores potentes del CYP3A4, ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, sustratos del CYP3A4 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, ciclosporina o pimozida) o sustratos del CYP2C9 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, warfarina y otros derivados cumarínicos) (véase el apartado Interacciones).

#### Hipotiroidismo

Se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron una terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con Glivec. En estos pacientes deben vigilarse minuciosamente las concentraciones de tirotrópina (TSH).

#### Hepatotoxicidad

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o grave) deben supervisarse minuciosamente las cifras en sangre periférica y las enzimas hepáticas.

Se han observado casos de toxicidad hepática transitoria en forma de aumentos de las transaminasas e hiperbilirrubinemia cuando Glivec se administró con una quimioterapia de dosis elevadas. Además, se han recibido comunicaciones esporádicas de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática cuando Glivec se administre asociado a una quimioterapia que pueda provocar disfunción hepática.

#### Retención de líquido

Se han registrado casos de retención importante de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis y edema superficial) en aproximadamente el 2,5% de los pacientes con LMC recién diagnosticada que tomaban Glivec. Por lo tanto, se recomienda pesar periódicamente a los pacientes. Cualquier aumento rápido de peso debe ser minuciosamente investigado y, en caso necesario, deben emprenderse los cuidados complementarios y las medidas terapéuticas que sean adecuados. En los estudios clínicos se observó una mayor incidencia de tales eventos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

#### Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar atentamente a los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal. Los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) e infiltración oculta de células del SHE en el miocardio, al inicio del tratamiento con Glivec se han observado casos esporádicos de choque cardiogénico o disfunción del ventrículo izquierdo que guardaban relación con la desgranulación de dichas células. Esta reacción puede revertir si se administran corticoesteroides sistémicos, se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende momentáneamente la administración de Glivec. Los trastornos mielodisplásicos o mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica pueden asociarse a concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con SHE/LEC y en los pacientes con SMD/TMP o MS asociados a concentraciones elevadas de eosinófilos. Si algún valor presenta anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con Glivec.

#### Hemorragia gastrointestinal

En los estudios clínicos de fase III efectuados en pacientes con TEGI malignos de carácter irreseccable o metastásico, 211 pacientes (el 12,9%) presentaron hemorragias de grado 3/4 en alguna zona. En el estudio clínico de fase II realizado en pacientes con TEGI malignos de carácter irreseccable o metastásico (estudio B2222) se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran

intrabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La localización gastrointestinal del tumor puede haber contribuido a la hemorragia gastrointestinal en esta población de pacientes. Además, desde la comercialización del producto se ha notificado una ectasia vascular antral gástrica (GAVE), causa poco frecuente de hemorragia gastrointestinal, en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. Por consiguiente, es necesario vigilar la presencia de síntomas gastrointestinales en el paciente al principio del tratamiento con Glivec y durante el mismo. Si fuera necesario, se puede considerar la posibilidad de retirar el tratamiento con Glivec.

#### Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con Glivec. Por ello se recomienda corregir cualquier deshidratación de importancia clínica y tratar la hiperuricemia antes de comenzar el tratamiento con Glivec.

#### Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL, como imatinib. Algunos casos relativos a los fármacos de la clase de inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL desencadenaron una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que dieron lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con imatinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con imatinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesiten tratamiento con imatinib deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

#### Pruebas de laboratorio

Se deben realizar de forma periódica hemogramas completos durante el tratamiento con Glivec. El tratamiento con Glivec de pacientes con LMC se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia.

No obstante, la manifestación de estas citopenias depende del estadio de la enfermedad en tratamiento; las citopenias son más frecuentes en los pacientes con

LMC en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con LMC en fase crónica. En tales casos se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de Glivec, como se recomienda en el apartado posología y administración.

En los pacientes que reciben Glivec es necesario controlar de forma asidua la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina). Como se indica en el apartado posología y administración, tales anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de Glivec.

Glivec y sus metabolitos no se eliminan de manera significativa por vía renal. Aunque la depuración de creatinina disminuye con la edad, ésta no afecta la cinética de Glivec en sumo grado. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib es aparentemente mayor que en los pacientes con función renal normal debido probablemente a las concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida  $\alpha$  (AGP, proteína transportadora del imatinib) que se observan en esas personas. A juzgar por la depuración de creatinina (CrCl), no hay correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal entre los pacientes con disfunción renal leve (CrCl: 40-59 ml/min) y los pacientes con disfunción renal grave (CrCl <20 ml/min). No obstante, como se recomienda en el apartado posología y administración, cabe la posibilidad de reducir la dosis inicial de imatinib si no es tolerada.

#### Niños y adolescentes

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron Glivec. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib en el crecimiento de los niños. Por consiguiente, se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento de los niños que reciben Glivec.

#### Conducción y uso de máquinas

Se han recibido notificaciones de accidentes de tráfico en pacientes tratados con Glivec. Aunque no se sospecha que Glivec haya sido la causa de la mayoría de tales casos, se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de sufrir mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con Glivec. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de conducir vehículos o de operar máquinas.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Glivec en los seres humanos se ha caracterizado adecuadamente durante más de 12 años de utilización clínica del producto. Durante el desarrollo clínico, la mayoría de los pacientes presentaron reacciones adversas en algún momento. Las más frecuentes (> 10%) son: neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, dispepsia, edema, aumento de peso, náuseas, vómitos, calambres musculares, dolor osteomuscular, diarrea, exantema, cansancio y dolor abdominal. Los

eventos fueron leves o moderados y solo entre el 2 y el 5% de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento debido a eventos relacionados con el medicamento.

Los pacientes adultos y pediátricos con leucemias Ph+ presentan reacciones adversas similares.

Las diferencias que se observan en los pacientes con leucemias Ph+ y con tumores sólidos son una mayor incidencia e intensidad de la mielodepresión en las leucemias Ph+ y de hemorragias gastrointestinales e intratumorales en los pacientes con TEGI, probablemente por factores vinculados con la enfermedad. La mielodepresión, los eventos gastrointestinales, el edema y el exantema son frecuentes en ambas poblaciones de pacientes. Otras afecciones gastrointestinales, como la obstrucción, la perforación y las úlceras gastrointestinales, parecen ser más específicas de cada indicación. Otros eventos adversos importantes observados tras la exposición a Glivec y que pueden guardar una relación causal con el medicamento son: hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda, hipofosfatemia, reacciones adversas respiratorias severas y síndrome de lisis tumoral, así como retraso del crecimiento en los niños.

Según la severidad de las reacciones quizás sea preciso ajustar la dosis y en raras ocasiones puede que se justifique retirar el medicamento.

Las reacciones adversas (Tablas 2 y 3) se han ordenado por orden de frecuencia, primero figuran las más frecuentes, aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) muy raras ( $< 1/10000$ ), incluidas las comunicaciones aisladas. Las reacciones adversas y las frecuencias indicadas en la Tabla 2 derivan de los estudios clínicos realizados para el registro de Glivec como tratamiento de la LMC y los TEGI.

Tabla 2 Reacciones adversas en estudios clínicos de LMC y TEGI

<b>Infecciones e infestaciones</b>		
	Infrecuente	Herpes zóster, herpes simple, rinofaringitis, neumonía <sup>1</sup> , sinusitis, celulitis, infección de las vías respiratorias altas, gripe, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, septicemia
	Raro	Micosis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
	Muy frecuente	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuente	Pancitopenia, neutropenia febril
	Infrecuente	Trombocitemia, linfocitopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
	Raro	Anemia hemolítica

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
	Frecuente	Anorexia
	Infrecuente	Hipopotasemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
	Raro	Hiperpotasemia, hipomagnesemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
	Frecuente	Insomnio
	Infrecuente	Depresión, disminución de la libido, angustia
	Raro	Confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
	Muy frecuente	Cefalea <sup>2</sup>
	Frecuente	Mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia
	Infrecuente	Migraña (jaqueca), somnolencia, síncope, neuropatía periférica, deterioro de la memoria, ciática, síndrome de las piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
	Raro	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
<b>Trastornos oculares</b>		
	Frecuente	Edema palpebral, aumento de lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
	Infrecuente	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbitario, hemorragia esclerótica, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
	Raro	Cataratas, glaucoma, papiledema
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		
	Infrecuente	Vértigo, acúfenos, hipoacusia
<b>Trastornos cardíacos</b>		
	Infrecuente	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva <sup>3</sup> , edema pulmonar
	Raro	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
<b>Trastornos vasculares<sup>4</sup></b>		
	Frecuente	Crisis vasomotoras, hemorragia
	Infrecuente	Hipertensión, hematoma, hematoma subdural, frío en las extremidades, hipotensión, fenómeno de Raynaud
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
	Frecuente	Disnea, epistaxis, tos
	Infrecuente	Derrame pleural <sup>5</sup> , dolor laringofaríngeo, faringitis
	Raro	Dolor pleurítico, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
	Muy frecuente	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal <sup>6</sup>

	Frecuente	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad bucal, gastritis
	Infrecuente	Estomatitis, úlcera bucal, hemorragia gastrointestinal <sup>7</sup> , eructo, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfgia, pancreatitis
	Raro	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal (enteropatía inflamatoria)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
	Frecuente	Aumento de enzimas hepáticas
	Infrecuente	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
	Raro	Insuficiencia hepática <sup>9</sup> , necrosis hepática <sup>9</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
	Muy frecuente	Edema periorbitario, dermatitis o eccema o exantema
	Frecuente	Prurito, edema facial, sequedad de piel, eritema, alopecia, sudores nocturnos, reacción de fotosensibilidad
	Infrecuente	Exantema pustuloso, contusiones, hiperhidrosis, urticaria, equimosis, mayor predisposición a padecer hematomas, hipotricosis, hipopigmentación cutánea, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación cutánea, erupciones bullosas
	Raro	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), cambio de coloración de las uñas, edema angioneurótico, exantema vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantematosa aguda generalizada
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>		
	Muy frecuente	Espasmos y calambres musculares, dolor osteomuscular que incluye mialgia, artralgia y dolor óseo <sup>8</sup>
	Frecuente	Hinchazón articular
	Infrecuente	Rigidez articular y muscular
	Raro	Debilidad muscular, artritis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
	Infrecuente	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, polaquiuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>		
	Infrecuente	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, irregularidad menstrual, disfunción sexual, dolor de pezón, aumento del tamaño de las mamas, edema escrotal
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>		
	Muy frecuente	Edema y retención de líquido, fatiga
	Frecuente	Debilidad, fiebre (pirexia), anasarca, escalofríos moderados, escalofríos intensos
	Infrecuente	Dolor torácico, malestar general
<b>Pruebas complementarias</b>		
	Muy frecuente	Aumento de peso
	Frecuente	Disminución de peso

	Infrecuente	Aumento de creatinina, de creatina-fosfocinasa, de lactato-deshidrogenasa y de fosfatasa alcalina en sangre
	Raro	Aumento de amilasa en sangre
<p><sup>1</sup> La neumonía se notificó con más frecuencia en los pacientes con LMC transformada y en los pacientes con TEGI.</p> <p><sup>2</sup> La cefalea fue la reacción más frecuente en los pacientes con TEGI.</p> <p><sup>3</sup> A juzgar por el número de pacientes-año, los eventos cardíacos (como la insuficiencia cardíaca congestiva) fueron más frecuentes en los pacientes con LMC transformada que en los pacientes con LMC crónica.</p> <p><sup>4</sup> Las crisis vasomotoras fueron más frecuentes en los pacientes con TEGI, y los eventos hemorrágicos (hematoma, hemorragia) más frecuentes en los pacientes con TEGI y con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blástica).</p> <p><sup>5</sup> El derrame pleural fue más frecuente en los pacientes con TEGI y en los pacientes con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blástica) que en los pacientes con LMC crónica.</p> <p><sup>6/7</sup> El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal fueron más frecuentes en los pacientes con TEGI.</p> <p><sup>8</sup> El dolor osteomuscular y los eventos relacionados fueron más frecuentes en los pacientes con LMC que en los pacientes con TEGI.</p> <p><sup>9</sup> Se han notificado casos mortales de insuficiencia hepática y necrosis hepática.</p>		

Los siguientes tipos de reacciones adversas se han observado desde la comercialización o durante los estudios clínicos adicionales de Glivec. Comprenden las notificaciones espontáneas de casos y las reacciones adversas severas registradas en estudios clínicos más pequeños o que aún no han finalizado y en los programas de acceso ampliado al medicamento. Como dichas reacciones provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a Glivec.

Tabla 3 Reacciones adversas desde la comercialización del producto

<b>Infecciones e infestaciones</b>		
	De frecuencia desconocida	Reactivación de la hepatitis B
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
	Infrecuente	Edema cerebral
<b>Trastornos oculares</b>		
	Raro	Hemorragia vítrea
<b>Trastornos cardíacos</b>		
	Raro	Pericarditis, taponamiento cardíaco
<b>Trastornos vasculares</b>		
	Infrecuente	Trombosis o embolia
	Muy raro	Choque anafiláctico
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		

	Infrecuente	Insuficiencia respiratoria aguda <sup>1</sup> , neumopatía intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
	Infrecuente	Íleo u obstrucción intestinal, hemorragia o necrosis tumoral, perforación gastrointestinal <sup>2</sup>
	Raro	Diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (GAVE)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
	Infrecuente	Eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)
	Raro	Queratosis liquenoide, liquen plano
	Muy raro	Necrólisis epidérmica tóxica
	De frecuencia desconocida	Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), <b>pseudoporfiria</b>
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>		
	Muy frecuente	Dolor osteomuscular tras la interrupción del tratamiento (incluidos mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo y dolor espinal)
	Raro	Necrosis avascular u osteonecrosis de la cadera, rabdomiólisis o miopatía
	De frecuencia desconocida	Retraso del crecimiento infantil
<b>Trastornos del aparato reproductor</b>		
	Muy raro	Cuerpo lúteo hemorrágico o quiste ovárico hemorrágico
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos)</b>		
	Raro	Síndrome de lisis tumoral
<sup>1</sup> Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones severas, neutropenia severa y otras afecciones concomitantes severas.		
<sup>2</sup> Se han notificado casos mortales de perforación gastrointestinal.		

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información allegada, la Sala especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aprueba las modificaciones de, indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas y dosificación de la siguiente manera:

**Indicaciones:** está indicado para el:

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide (mielógena) crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LMC Ph+).
- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón  $\alpha$ .

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), integrado en la quimioterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados a reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGFR).
- Tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) sin la mutación D816V de c-KIT o con estado mutacional desconocido de c-KIT.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).
- Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irreseccable o metastásico asociados a KIT (CD117), es decir, con TEGI KIT+.
- Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del TEGI KIT+.
- Tratamiento de los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irreseccable, recidivante o metastásico

**Contraindicaciones:** Glivec está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

#### Precauciones y Advertencias

Pueden producirse interacciones farmacológicas al administrar Glivec con otros medicamentos. Se recomienda cautela al administrar Glivec con rifampicina u otros inductores potentes del CYP3A4, ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, sustratos del CYP3A4 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, ciclosporina o pimozida) o sustratos del CYP2C9 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, warfarina y otros derivados cumarínicos) (véase el apartado Interacciones).

#### Hipotiroidismo

Se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron una terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con Glivec. En estos pacientes deben vigilarse minuciosamente las concentraciones de tirotopina (TSH).

#### Hepatotoxicidad

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o grave) deben supervisarse minuciosamente las cifras en sangre periférica y las enzimas hepáticas.

Se han observado casos de toxicidad hepática transitoria en forma de aumentos de las transaminasas e hiperbilirrubinemia cuando Glivec se administró con una quimioterapia de dosis elevadas. Además, se han recibido comunicaciones esporádicas de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática cuando Glivec se administre asociado a una quimioterapia que pueda provocar disfunción hepática.

#### Retención de líquido

Se han registrado casos de retención importante de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis y edema superficial) en aproximadamente el 2,5% de los pacientes con LMC recién diagnosticada que tomaban Glivec. Por lo tanto, se recomienda pesar periódicamente a los pacientes. Cualquier aumento rápido de peso debe ser minuciosamente investigado y, en caso necesario, deben emprenderse los cuidados complementarios y las medidas terapéuticas que sean adecuados. En los estudios clínicos se observó una mayor incidencia de tales eventos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

#### Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar atentamente a los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal. Los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) e infiltración oculta de células del SHE en el miocardio, al inicio del tratamiento con Glivec se han observado casos esporádicos de choque cardiogénico o disfunción del ventrículo izquierdo que guardaban relación con la desgranulación de dichas células. Esta reacción puede revertir si se administran corticoesteroides sistémicos, se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende momentáneamente la administración de Glivec. Los trastornos mielodisplásicos o mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica pueden asociarse a concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con SHE/LEC y en los pacientes con SMD/TMP o MS asociados a concentraciones elevadas de eosinófilos. Si algún valor presenta anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con Glivec.

#### Hemorragia gastrointestinal

En los estudios clínicos de fase III efectuados en pacientes con TEGl malignos de carácter irreseccable o metastásico, 211 pacientes (el 12,9%) presentaron hemorragias de grado 3/4 en alguna zona. En el estudio clínico de fase II realizado

en pacientes con TEGl malignos de carácter irreseccable o metastásico (estudio B2222) se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intrabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La localización gastrointestinal del tumor puede haber contribuido a la hemorragia gastrointestinal en esta población de pacientes. Además, desde la comercialización del producto se ha notificado una ectasia vascular antral gástrica (GAVE), causa poco frecuente de hemorragia gastrointestinal, en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. Por consiguiente, es necesario vigilar la presencia de síntomas gastrointestinales en el paciente al principio del tratamiento con Glivec y durante el mismo. Si fuera necesario, se puede considerar la posibilidad de retirar el tratamiento con Glivec.

#### Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con Glivec. Por ello se recomienda corregir cualquier deshidratación de importancia clínica y tratar la hiperuricemia antes de comenzar el tratamiento con Glivec.

#### Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL, como imatinib. Algunos casos relativos a los fármacos de la clase de inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL desencadenaron una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que dieron lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con imatinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con imatinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesiten tratamiento con imatinib deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

#### Pruebas de laboratorio

Se deben realizar de forma periódica hemogramas completos durante el tratamiento con Glivec. El tratamiento con Glivec de pacientes con LMC se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia.

No obstante, la manifestación de estas citopenias depende del estadio de la enfermedad en tratamiento; las citopenias son más frecuentes en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con LMC en fase crónica. En tales casos se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de Glivec, como se recomienda en el apartado posología y administración.

En los pacientes que reciben Glivec es necesario controlar de forma asidua la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina). Como se indica en el apartado posología y administración, tales anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de Glivec.

Glivec y sus metabolitos no se eliminan de manera significativa por vía renal. Aunque la depuración de creatinina disminuye con la edad, ésta no afecta la cinética de Glivec en sumo grado. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib es aparentemente mayor que en los pacientes con función renal normal debido probablemente a las concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida  $\alpha$  (AGP, proteína transportadora del imatinib) que se observan en esas personas. A juzgar por la depuración de creatinina (CrCl), no hay correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal entre los pacientes con disfunción renal leve (CrCl: 40-59 ml/min) y los pacientes con disfunción renal grave (CrCl <20 ml/min). No obstante, como se recomienda en el apartado posología y administración, cabe la posibilidad de reducir la dosis inicial de imatinib si no es tolerada.

#### Niños y adolescentes

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron Glivec. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib en el crecimiento de los niños. Por consiguiente, se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento de los niños que reciben Glivec.

#### Conducción y uso de máquinas

Se han recibido notificaciones de accidentes de tráfico en pacientes tratados con Glivec. Aunque no se sospecha que Glivec haya sido la causa de la mayoría de tales casos, se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de sufrir mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con Glivec. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de conducir vehículos o de operar máquinas.

#### Reacciones adversas:

## Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Glivec en los seres humanos se ha caracterizado adecuadamente durante más de 12 años de utilización clínica del producto. Durante el desarrollo clínico, la mayoría de los pacientes presentaron reacciones adversas en algún momento. Las más frecuentes (> 10%) son: neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, dispepsia, edema, aumento de peso, náuseas, vómitos, calambres musculares, dolor osteomuscular, diarrea, exantema, cansancio y dolor abdominal. Los eventos fueron leves o moderados y solo entre el 2 y el 5% de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento debido a eventos relacionados con el medicamento.

Los pacientes adultos y pediátricos con leucemias Ph+ presentan reacciones adversas similares.

Las diferencias que se observan en los pacientes con leucemias Ph+ y con tumores sólidos son una mayor incidencia e intensidad de la mielodepresión en las leucemias Ph+ y de hemorragias gastrointestinales e intratumorales en los pacientes con TEGl, probablemente por factores vinculados con la enfermedad. La mielodepresión, los eventos gastrointestinales, el edema y el exantema son frecuentes en ambas poblaciones de pacientes. Otras afecciones gastrointestinales, como la obstrucción, la perforación y las úlceras gastrointestinales, parecen ser más específicas de cada indicación. Otros eventos adversos importantes observados tras la exposición a Glivec y que pueden guardar una relación causal con el medicamento son: hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda, hipofosfatemia, reacciones adversas respiratorias severas y síndrome de lisis tumoral, así como retraso del crecimiento en los niños.

Según la severidad de las reacciones quizás sea preciso ajustar la dosis y en raras ocasiones puede que se justifique retirar el medicamento.

Las reacciones adversas (Tablas 2 y 3) se han ordenado por orden de frecuencia, primero figuran las más frecuentes, aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las comunicaciones aisladas. Las reacciones adversas y las frecuencias indicadas en la Tabla 2 derivan de los estudios clínicos realizados para el registro de Glivec como tratamiento de la LMC y los TEGl.

**Tabla 2 Reacciones adversas en estudios clínicos de LMC y TEGl**

<b>Infecciones e infestaciones</b>		
	<b>Infrecuente</b>	Herpes zóster, herpes simple, rinofaringitis, neumonía <sup>1</sup> , sinusitis, celulitis, infección de las vías respiratorias altas, gripe, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, septicemia
	<b>Raro</b>	Micosis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
	<b>Muy frecuente</b>	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
	<b>Frecuente</b>	Pancitopenia, neutropenia febril
	<b>Infrecuente</b>	Trombocitemia, linfocitopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
	<b>Raro</b>	Anemia hemolítica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
	<b>Frecuente</b>	Anorexia
	<b>Infrecuente</b>	Hipopotasemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
	<b>Raro</b>	Hiperpotasemia, hipomagnesemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
	<b>Frecuente</b>	Insomnio
	<b>Infrecuente</b>	Depresión, disminución de la libido, angustia
	<b>Raro</b>	Confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
	<b>Muy frecuente</b>	Cefalea <sup>2</sup>
	<b>Frecuente</b>	Mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia
	<b>Infrecuente</b>	Migraña (jaqueca), somnolencia, síncope, neuropatía periférica, deterioro de la memoria, ciática, síndrome de las piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
	<b>Raro</b>	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
<b>Trastornos oculares</b>		
	<b>Frecuente</b>	Edema palpebral, aumento de lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
	<b>Infrecuente</b>	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbitario, hemorragia esclerótica, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
	<b>Raro</b>	Cataratas, glaucoma, papiledema
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		
	<b>Infrecuente</b>	Vértigo, acúfenos, hipoacusia
<b>Trastornos cardíacos</b>		
	<b>Infrecuente</b>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva <sup>3</sup> , edema pulmonar
	<b>Raro</b>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico

<b>Trastornos vasculares<sup>4</sup></b>		
	<b>Frecuente</b>	<b>Crisis vasomotoras, hemorragia</b>
	<b>Infrecuente</b>	<b>Hipertensión, hematoma, hematoma subdural, frío en las extremidades, hipotensión, fenómeno de Raynaud</b>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
	<b>Frecuente</b>	<b>Disnea, epistaxis, tos</b>
	<b>Infrecuente</b>	<b>Derrame pleural<sup>5</sup>, dolor laringofaríngeo, faringitis</b>
	<b>Raro</b>	<b>Dolor pleurítico, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
	<b>Muy frecuente</b>	<b>Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal<sup>6</sup></b>
	<b>Frecuente</b>	<b>Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad bucal, gastritis</b>
	<b>Infrecuente</b>	<b>Estomatitis, úlcera bucal, hemorragia gastrointestinal<sup>7</sup>, eructo, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis</b>
	<b>Raro</b>	<b>Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal (enteropatía inflamatoria)</b>
<b>Trastornos hepato biliares</b>		
	<b>Frecuente</b>	<b>Aumento de enzimas hepáticas</b>
	<b>Infrecuente</b>	<b>Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia</b>
	<b>Raro</b>	<b>Insuficiencia hepática<sup>9</sup>, necrosis hepática<sup>9</sup></b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
	<b>Muy frecuente</b>	<b>Edema periorbitario, dermatitis o eccema o exantema</b>
	<b>Frecuente</b>	<b>Prurito, edema facial, sequedad de piel, eritema, alopecia, sudores nocturnos, reacción de fotosensibilidad</b>
	<b>Infrecuente</b>	<b>Exantema pustuloso, contusiones, hiperhidrosis, urticaria, equimosis, mayor predisposición a padecer hematomas, hipotricosis, hipopigmentación cutánea, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación cutánea, erupciones bullosas</b>
	<b>Raro</b>	<b>Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), cambio de coloración de las uñas, edema angioneurótico, exantema vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantematosa aguda generalizada</b>
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>		
	<b>Muy frecuente</b>	<b>Espasmos y calambres musculares, dolor osteomuscular que incluye mialgia, artralgia y dolor óseo<sup>8</sup></b>
	<b>Frecuente</b>	<b>Hinchazón articular</b>
	<b>Infrecuente</b>	<b>Rigidez articular y muscular</b>
	<b>Raro</b>	<b>Debilidad muscular, artritis</b>

Trastornos renales y urinarios		
	Infrecuente	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas		
	Infrecuente	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, irregularidad menstrual, disfunción sexual, dolor de pezón, aumento del tamaño de las mamas, edema escrotal
Trastornos generales y en el lugar de la administración		
	Muy frecuente	Edema y retención de líquido, fatiga
	Frecuente	Debilidad, fiebre (pirexia), anasarca, escalofríos moderados, escalofríos intensos
	Infrecuente	Dolor torácico, malestar general
Pruebas complementarias		
	Muy frecuente	Aumento de peso
	Frecuente	Disminución de peso
	Infrecuente	Aumento de creatinina, de creatina-fosfocinasa, de lactato-deshidrogenasa y de fosfatasa alcalina en sangre
	Raro	Aumento de amilasa en sangre
<p><sup>1</sup> La neumonía se notificó con más frecuencia en los pacientes con LMC transformada y en los pacientes con TEGI.</p> <p><sup>2</sup> La cefalea fue la reacción más frecuente en los pacientes con TEGI.</p> <p><sup>3</sup> A juzgar por el número de pacientes-año, los eventos cardíacos (como la insuficiencia cardíaca congestiva) fueron más frecuentes en los pacientes con LMC transformada que en los pacientes con LMC crónica.</p> <p><sup>4</sup> Las crisis vasomotoras fueron más frecuentes en los pacientes con TEGI, y los eventos hemorrágicos (hematoma, hemorragia) más frecuentes en los pacientes con TEGI y con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blástica).</p> <p><sup>5</sup> El derrame pleural fue más frecuente en los pacientes con TEGI y en los pacientes con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blástica) que en los pacientes con LMC crónica.</p> <p><sup>6/7</sup> El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal fueron más frecuentes en los pacientes con TEGI.</p> <p><sup>8</sup> El dolor osteomuscular y los eventos relacionados fueron más frecuentes en los pacientes con LMC que en los pacientes con TEGI.</p> <p><sup>9</sup> Se han notificado casos mortales de insuficiencia hepática y necrosis hepática.</p>		

Los siguientes tipos de reacciones adversas se han observado desde la comercialización o durante los estudios clínicos adicionales de Glivec. Comprenden las notificaciones espontáneas de casos y las reacciones adversas severas registradas en estudios clínicos más pequeños o que aún no han finalizado y en los programas de acceso ampliado al medicamento. Como dichas reacciones provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a Glivec.

**Tabla 3 Reacciones adversas desde la comercialización del producto**

Infecciones e infestaciones		
	De frecuencia desconocida	Reactivación de la hepatitis B
Trastornos del sistema nervioso		
	Infrecuente	Edema cerebral
Trastornos oculares		
	Raro	Hemorragia vítrea
Trastornos cardíacos		
	Raro	Pericarditis, taponamiento cardíaco
Trastornos vasculares		
	Infrecuente	Trombosis o embolia
	Muy raro	Choque anafiláctico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
	Infrecuente	Insuficiencia respiratoria aguda <sup>1</sup> , neumopatía intersticial
Trastornos gastrointestinales		
	Infrecuente	Íleo u obstrucción intestinal, hemorragia o necrosis tumoral, perforación gastrointestinal <sup>2</sup>
	Raro	Diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (GAVE)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Infrecuente	Eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)
	Raro	Queratosis liquenoide, liquen plano
	Muy raro	Necrólisis epidérmica tóxica
	De frecuencia desconocida	Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), <u>pseudoporfiria</u>
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
	Muy frecuente	Dolor osteomuscular tras la interrupción del tratamiento (incluidos mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo y dolor espinal)
	Raro	Necrosis avascular u osteonecrosis de la cadera, rabdomiólisis o miopatía
	De frecuencia desconocida	Retraso del crecimiento infantil
Trastornos del aparato reproductor		
	Muy raro	Cuerpo lúteo hemorrágico o quiste ovárico hemorrágico
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos)		
	Raro	Síndrome de lisis tumoral
<sup>1</sup> Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones severas, neutropenia severa y otras afecciones concomitantes severas.		

<sup>2</sup> Se han notificado casos mortales de perforación gastrointestinal.

### Dosificación y posología:

El tratamiento debe ser instaurado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento de pacientes con neoplasias hemáticas y sarcomas malignos, según corresponda.

La dosis prescrita debe administrarse por vía oral con una comida y un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de trastornos gastrointestinales. Las dosis de 400 o 600 mg deben administrarse una vez al día, pero la de 800 mg se administra repartida en dos tomas diarias de 400 mg, una por la mañana y otra por la noche.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos recubiertos, éstos pueden disgregarse en un vaso de agua o de jugo de manzana. El número necesario de comprimidos se debe colocar en un volumen adecuado de líquido (aproximadamente 50 ml por comprimido de 100 mg y 200 ml por comprimido de 400 mg) y luego se debe revolver la mezcla con una cucharita. Una vez que el comprimido o los comprimidos se hayan disgregado por completo se debe beber la suspensión de inmediato.

El tratamiento debe continuar mientras proporcione algún beneficio al paciente. Se recomienda supervisar sistemáticamente la respuesta al tratamiento con Glivec en los pacientes con LMC Ph+ y cuando se modifique la terapia a fin de identificar las respuestas subóptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, así como posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.

### Población destinataria general

#### Posología en la LMC

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/día para los pacientes adultos con leucemia mieloide en fase crónica y de 600 mg/día para los pacientes en fase acelerada o en crisis blástica.

Si no ocurren reacciones adversas severas ni una neutropenia o una trombocitopenia importantes no asociadas a la leucemia, se puede aumentar la dosis de 400 a 600 u 800 mg/día en los pacientes con LMC en fase crónica, o de 600 a 800 mg/día como máximo en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica, en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento), remisión hemática insuficiente tras por lo menos 3 meses de tratamiento, ausencia de remisión citogenética al cabo de 12 meses de

tratamiento, o pérdida de la remisión hemática o citogenética conseguida anteriormente.

**Con respecto al uso en niños,  
Posología en la LLA Ph+**

La dosis recomendada de Glivec es de 600 mg/día para los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda Ph+. Con respecto al uso en niños.

**Posología en los SMD/TMP**

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/día para los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos-trastornos mieloproliferativos.

**Posología en la MS**

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/día para los pacientes adultos con mastocitosis sistémica sin la mutación D816V de KIT o con estado mutacional desconocido, o para los pacientes que no han conseguido una remisión satisfactoria con otros tratamientos.

En los pacientes con MS acompañada de eosinofilia (hemopatía clonal relacionada con la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- $\alpha$ ), se recomienda una dosis inicial de 100 mg/día. Si las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento, y mientras no existan reacciones adversas, cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 a 400 mg en estos pacientes.

**Posología en el SHE o la LEC**

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/día para los pacientes adultos con SHE/LEC.

En los pacientes con SHE o LEC en quienes se ha confirmado la presencia de la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- $\alpha$ , se recomienda una dosis inicial de 100 mg/día. Si las evaluaciones revelan una respuesta insuficiente al tratamiento, y mientras no existan reacciones adversas, cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 100 a 400 mg en estos pacientes.

**Posología en los TEGI**

La dosis recomendada de Glivec para los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos es de 400 mg/día.

En estos pacientes cabe la posibilidad de aumentar la dosis de 400 a 600 u 800 mg si los análisis revelan una respuesta insuficiente al tratamiento y si no se observan reacciones adversas.

La dosis recomendada de Glivec es de 400 mg/día para el tratamiento adyuvante de los pacientes adultos que han sido objeto de la resección de un TEGI. La duración del tratamiento mínima recomendada es de 36 meses.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento adyuvante con Glivec.

#### Posología en el DFSP

La dosis recomendada de Glivec es de 800 mg/día para los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans.

#### Ajuste posológico debido a reacciones adversas

##### Reacciones adversas no hemáticas

Si el uso de Glivec provoca una reacción adversa no hemática severa, debe suspenderse el tratamiento hasta que el episodio se haya resuelto. El tratamiento puede reanudarse posteriormente, si procede, según la severidad inicial del evento.

Si la concentración de bilirrubina es  $> 3 \times$  LSNI (límite superior de los valores institucionales normales) o la concentración de transaminasas hepáticas es  $> 5 \times$  LSNI, debe suspenderse la administración de Glivec hasta que la concentración de bilirrubina vuelva a ser  $< 1,5 \times$  LSNI y las concentraciones de transaminasas  $< 2,5 \times$  LSNI. Posteriormente, el tratamiento con Glivec puede proseguir con una dosis diaria menor. En los adultos, la dosis debe reducirse de 400 a 300 mg, de 600 a 400 mg o de 800 a 600 mg, y en los niños de 340 a 260 mg/m<sup>2</sup>/día.

##### Reacciones adversas hemáticas

En caso de neutropenia o trombocitopenia severas, se aconseja reducir la dosis o interrumpir el tratamiento según las indicaciones de la siguiente tabla.

Tabla 1 Ajuste de la dosis debido a neutropenia o trombocitopenia

MS acompañada de eosinofilia y SHE/LEC con cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR- $\alpha$ (dosis inicial de 100 mg)	RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Suspender Glivec hasta que el RAN sea <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> y los trombocitos <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa).</li> </ol>
LMC en fase crónica, SMD/TMP, MS, SHE/LEC y TEGl (dosis inicial de 400 mg)	RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Suspender Glivec hasta que el RAN sea <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> y los trombocitos <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa).</li> <li>Si el RAN vuelve a ser <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> o los trombocitos <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, repetir el 1.º paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 300 mg.</li> </ol>
LMC pediátrica en fase crónica (a una dosis de 340 mg/m <sup>2</sup> )	RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Suspender Glivec hasta que el RAN sea <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> y los trombocitos <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>Reanudar el tratamiento con la dosis previa de Glivec (es decir, la dosis anterior a la reacción adversa severa).</li> <li>Si el RAN vuelve a ser <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> o los trombocitos <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, repetir el 1.º paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
LMC en fase acelerada o en crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 600 mg <sup>c</sup> )	<sup>a</sup> RAN $< 0,5 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Verificar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspiración o biopsia de médula).</li> <li>Si la citopenia no se relaciona con la leucemia, reducir la dosis de Glivec a 400 mg<sup>b</sup>.</li> <li>Si la citopenia persiste durante dos semanas, reducir la dosis a 300 mg<sup>d</sup>.</li> <li>Si la citopenia persiste durante cuatro semanas y sigue sin guardar relación con la leucemia, suspender el tratamiento con Glivec hasta que el RAN sea <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> y los trombocitos <math>\geq 20 \times 10^9/l</math> y luego reanudar el tratamiento a la dosis de 300 mg<sup>d</sup>.</li> </ol>
DFSP (dosis inicial de 800 mg)	RAN $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Suspender Glivec hasta que el RAN sea <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> y los trombocitos <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>Reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis de 600 mg.</li> <li>Si el RAN vuelve a ser <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> o los trombocitos <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, repetir el 1.º paso y reanudar el tratamiento con Glivec a la dosis reducida de 400 mg.</li> </ol>
<p>RAN = recuento absoluto de neutrófilos</p> <p><sup>a</sup> después de al menos 1 mes de tratamiento</p> <p><sup>b</sup> o 260 mg/m<sup>2</sup> en niños</p> <p><sup>c</sup> o 340 mg/m<sup>2</sup> en niños</p> <p><sup>d</sup> o 200 mg/m<sup>2</sup> en niños</p>		

## Poblaciones especiales

### Niños

No hay antecedentes de uso de Glivec en niños menores de 2 años con LMC o menores de 1 año con LLA Ph+. Se tienen escasos antecedentes o ningún antecedente del uso de Glivec en otras indicaciones.

La posología pediátrica se basa en la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). En los niños con LMC en fase crónica o en fase avanzada y LLA Ph+ se recomienda administrar dosis diarias de  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  (sin superar un total de  $600 \text{ mg}/\text{día}$ ). En la LMC y la LLA Ph+, el tratamiento puede administrarse en una sola toma diaria. Alternativamente, en la LMC cabe la posibilidad de repartir la dosis diaria en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche.

### Insuficiencia hepática

El imatinib se metaboliza principalmente en el hígado. Los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave deben recibir la dosis mínima recomendada de  $400 \text{ mg}/\text{día}$ . La dosis debe reducirse en caso de no ser tolerada.

### Insuficiencia renal

El imatinib y sus metabolitos no se eliminan en grado significativo por vía renal. Los pacientes con disfunción renal o en diálisis pueden empezar el tratamiento con la dosis mínima recomendada de  $400 \text{ mg}/\text{día}$ . No obstante, en esos casos se recomienda cautela. Cabe la posibilidad de reducir la dosis si no es tolerada o de aumentarla en caso de ineficacia, si es tolerada.

### Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas relacionadas con la edad en los ensayos clínicos en los que participaron más de un 20% de personas mayores de 65 años. No es necesario hacer recomendaciones posológicas específicas en los ancianos.

### Adicionalmente se recomienda aprobar:

- Información para prescribir Ref. No. 2017-PSB/GLC-0889-s, de fecha de distribución 24 de Agosto de 2017 se aprueba
- Declaración Sucinta (NSS) Ref. No. 2017-PSB/GLC-0889-s, de fecha de distribución 24 de Agosto de 2017 se aprueba

### 3.1.2.2 ELIQUIS® 2.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS ELIQUIS® 5 mg

Expediente : 20040898 / 20056956  
 Radicado : 2017163155 / 2017163158  
 Fecha : 09/11/2017  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:  
 Cada tableta contiene 2.5mg de Apixaban  
 Cada tableta contiene 5mg de Apixaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

#### Indicaciones:

- Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y para la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.
- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: fibrilación auricular no valvular (FANV). Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con al menos dos de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dl (133 micromoles/l).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Hemorragia activa clínicamente significativa. Precauciones y advertencias: enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante. Uso en anestesia o punción intradural o epidural.

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 los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones y posología.
- Inserto versión 21Jul2017\_v1.0
- Información para prescribir versión 21Jul2017\_v1.0

Nuevas indicaciones y posología:

Indicaciones y posología Eliquis 5 mg:

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: Fibrilación auricular no valvular (FANV)

Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de Eliquis® es 5 mg tomados dos veces al día vía oral.

Para esta indicación en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

Tratamiento de Tromboembolia Venosa:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) embolia pulmonar (EP)

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de Eliquis® es de 10 mg tomados dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguidos de 5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

Indicaciones y posología Eliquis 2,5 mg:

Prevención de ETV: Cirugía de artroplastia de cadera o rodilla:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo de cadera o rodilla.

Posología y método de administración:

Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2,5 mg tomados vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.

Prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

La dosis recomendada de Eliquis® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral después de al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica:

Fibrilación auricular no valvular (FANV). Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L)

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información allegada, la Sala especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aprueba las modificaciones de indicaciones y posología de la siguiente manera:

#### Indicaciones y posología eliquis 5 mg:

**Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: Fibrilación auricular no valvular (FANV)**

Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

**Posología y método de administración:**

La dosis recomendada de Eliquis® es 5 mg tomados dos veces al día vía oral.

Para esta indicación en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

**Tratamiento de Tromboembolia Venosa:**

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) embolia pulmonar (EP)

**Posología y método de administración:**

La dosis recomendada de Eliquis® es de 10 mg tomados dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguidos de 5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

#### Indicaciones y posología Eliquis 2,5 mg:

**Prevención de ETV: Cirugía de artroplastia de cadera o rodilla:**

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo de cadera o rodilla.

**Posología y método de administración:**

Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2,5 mg tomados vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.

**Prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.**

La dosis recomendada de Eliquis® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral después de al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP

**Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica:**

**Fibrilación auricular no valvular (FANV).** Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L)

**Adicionalmente, se recomienda aprobar:**

- Inserto versión 21Jul2017\_v1.0 se aprueba
- Información para prescribir versión 21Jul2017\_v1.0 se aprueba

### 3.1.2.3 SANDOSTATIN AMPOLLAS 0.1mg

Expediente : 20007947  
 Radicado : 2017166037  
 Fecha : 15/11/2017  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla contiene 0.1mg de Octreotida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Control sintomático y reducción de las concentraciones plasmáticas de hormona del crecimiento (GH) y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) en pacientes con acromegalia, en quienes la cirugía o la radioterapia no han permitido un control adecuado. El tratamiento con sandostatatin también está indicado en pacientes con acromegalia que rehúsan la cirugía o en quienes no es apropiada, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima. Alivio de los síntomas asociados con tumores endocrinos funcionales gastroenteropancreáticos.

Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide vipomas, glucagonomas, gastrónomas/síndrome de Zollinger-Ellison, generalmente junto con un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores  $H_2$ , insulinas, para el control prequirúrgico de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento. Gsomas, Sandostatin no es un tratamiento antineoplásico y no tiene efectos curativos en estos pacientes. Control de la diarrea refractaria asociada con el sida. Prevención de las complicaciones de una cirugía pancreática. Tratamiento de emergencia para detener la hemorragia debida a várices gastroesofágicas y prevenir su reaparición en pacientes con cirrosis. Sandostatin debe utilizarse en asociación con un tratamiento específico, p.ej. Con una escleroterapia endoscópica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia

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

- Modificación de Dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto (IPL) Ref. No. 2017-PSB/GLC-0893-s de fecha de distribución del 11 de Septiembre de 2017
- Declaración Sucinta (BSS) Ref. No. 2017-PSB/GLC-0893-s de fecha de distribución del 11 de Septiembre de 2017

Nueva dosificación:

Posología

Población destinataria general

Acromegalia

Inicialmente, de 0,05 a 0,1 mg administrados por inyección s.c. cada 8 o 12 horas. El ajuste de la dosis debe basarse en los resultados de la evaluación mensual de las concentraciones de GH e IGF-1 (objetivo: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1: dentro de los límites normales), así como en los síntomas clínicos y la tolerabilidad. En la mayoría de los pacientes, la dosis óptima diaria será de 0,3 mg. No debe sobrepasarse la dosis máxima de 1,5 mg al día. En los pacientes que reciben una dosis estable de Sandostatin deben determinarse las concentraciones de IGF-1 o GH cada 6 meses.

Si en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento con Sandostatin no se ha conseguido una reducción importante de las concentraciones de IGF-1 o GH y no han mejorado los síntomas clínicos, debe suspenderse el tratamiento.

### Tumores endocrinos GEP

Inicialmente, 0,05 mg una o dos veces al día administrados por inyección s.c. En función de la respuesta clínica, del efecto en las concentraciones de hormonas producidas por el tumor (en el caso de los tumores carcinoides, en función de la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético), y de la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse progresivamente a 0,1-0,2 mg tres veces al día. En circunstancias excepcionales pueden requerirse dosis mayores. Las dosis de mantenimiento deben adaptarse individualmente.

En los tumores carcinoides, si no se observa un beneficio al cabo de una semana de tratamiento con la máxima dosis tolerada de Sandostatin, debe suspenderse el tratamiento.

### Diarrea refractaria asociada al SIDA

La información disponible sugiere que la dosis inicial óptima es de 0,1 mg tres veces al día por inyección s.c. Si no se logra controlar la diarrea después de una semana de tratamiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta 0,25 mg tres veces al día. El ajuste de la dosis debe basarse en la producción de heces y en la tolerabilidad.

Si no hay una mejoría al cabo de una semana de tratamiento con una dosis de Sandostatin de 0,25 mg tres veces al día, debe retirarse el tratamiento.

### Complicaciones de la cirugía pancreática

La dosis es de 0,1 mg tres veces al día por inyección s.c. durante 7 días consecutivos, empezando el día de la operación por lo menos 1 hora antes de la laparotomía.

### Várices gastroesofágicas hemorrágicas

La dosis es de 25 µg/h durante 5 días mediante infusión I.V. continua. Sandostatin puede usarse diluido en solución fisiológica.

Pacientes cirróticos con várices gastroesofágicas hemorrágicas han tolerado bien la infusión i.v. continua de dosis de Sandostatin de hasta 50 µg/h durante 5 días.

### Poblaciones especiales

#### Deterioro hepático

En pacientes con cirrosis hepática puede aumentar la vida media del medicamento, exigiendo el ajuste de la dosis de mantenimiento.

#### Alteración renal

La disfunción renal no alteró la exposición total (AUC) a la octreotida cuando esta se administró por vía subcutánea; por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de Sandostatin.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La experiencia con el uso de Sandostatin en niños es escasa.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En pacientes de edad avanzada tratados con Sandostatin no se ha observado una disminución de la tolerabilidad ni diferencias en las dosis requeridas.

Nueva indicación:

Control sintomático y reducción de las concentraciones plasmáticas de hormona del crecimiento (somatotropina, GH) y de factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-1) en pacientes con acromegalia, en quienes la cirugía o la radioterapia no han permitido un control adecuado. El tratamiento con Sandostatin también está indicado en pacientes con acromegalia que rehúsan la cirugía o en quienes no es apropiada, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.

Alivio de los síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (GEP) funcionales.

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
- Vipomas.
- Glucagonomas.
- Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison, generalmente junto con un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H2.
- Insulinomas, para el control preoperatorio de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.
- Somatoliberinomas (GRFomas).

Sandostatin no es un tratamiento antineoplásico y no tiene efectos curativos en estos pacientes.

Control de la diarrea refractaria asociada al SIDA.

Prevención de las complicaciones de la cirugía pancreática.

Tratamiento de emergencia para detener la hemorragia debida a várices gastroesofágicas y prevenir su reaparición en pacientes con cirrosis. Sandostatin debe utilizarse en asociación con un tratamiento específico, p. ej. con una escleroterapia endoscópica.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de GH pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión tumoral, se aconseja recurrir a otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de GH y de la normalización de la concentración de IGF-1 en mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que, de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con octreotida.

En pacientes que reciban tratamientos prolongados con octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

#### Eventos cardiovasculares

Se han registrado casos de bradicardia (categoría de frecuencia: frecuente). Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

#### Vesícula biliar y eventos biliares

La colelitiasis es un evento muy frecuente durante el tratamiento con Sandostatin y puede estar asociada a colecistitis y dilatación de las vías biliares. Por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin y aproximadamente cada 6 a 12 meses durante el mismo.

#### Tumores endocrinos GEP

Durante el tratamiento de estos tumores con Sandostatin, en raras ocasiones puede perderse repentinamente el control de los síntomas provocando la rápida reaparición de síntomas intensos.

#### Metabolismo de la glucosa

Como Sandostatin inhibe la liberación de GH, glucagón e insulina, puede alterar la regulación de la glucosa así como la tolerancia a la glucosa posprandial. En algunos casos, la administración crónica puede provocar un estado de hiperglucemia persistente. También se ha comunicado hipoglucemia.

En pacientes con insulinomas, la octreotida, al inhibir con mayor potencia relativa la secreción de GH y de glucagón que la secreción de insulina, y dado que su acción inhibitoria de la insulina dura menos tiempo, puede acrecentar el grado de la hipoglucemia y prolongar su duración. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha vigilancia al iniciar el tratamiento con Sandostatin y cada vez que se modifique la dosis. Los cambios marcados de la glucemia podrían atenuarse administrando dosis más pequeñas y frecuentes.

En los pacientes con diabetes mellitus de tipo I, la administración de Sandostatin puede reducir las necesidades de insulina. En los pacientes no diabéticos y en los diabéticos de tipo II con reservas parcialmente intactas de insulina, la administración de Sandostatin puede aumentar la glucemia prandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

#### Várices esofágicas

Es indispensable una vigilancia adecuada de la glucemia, pues tras los episodios hemorrágicos de várices esofágicas aumenta el riesgo de aparición de diabetes insulínica o de que se modifiquen las necesidades de insulina en los pacientes que ya padecen diabetes.

#### Reacciones en la zona de inyección

En un estudio de toxicidad de 52 semanas en ratas (principalmente machos), se observaron sarcomas en la zona de inyección s.c. únicamente con la dosis más alta (unas 40 veces mayor que la dosis humana máxima). En un estudio de toxicidad de 52 semanas en perros, no se observaron lesiones hiperplásicas ni neoplásicas en la zona de inyección s.c. No se han señalado casos de formación de tumores en la zona de inyección en pacientes tratados con Sandostatin durante un periodo de hasta 15 años. Toda la información disponible hasta el momento indica que los hallazgos en ratas son específicos de esta especie y que carecen de importancia para el uso del medicamento en el ser humano.

#### Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de grasas de la dieta en algunos pacientes.

Se han observado concentraciones reducidas de vitamina B12 y resultados anormales en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con octreotida. En pacientes que hayan sufrido una carencia de vitamina B12 en el pasado se recomienda vigilar la concentración de dicha vitamina durante el tratamiento con Sandostatin.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con octreotida son trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepato biliares y trastornos del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con la octreotida fueron la diarrea, el dolor abdominal, las náuseas, la flatulencia, la cefalea, la colelitiasis, la hiperglucemia y el estreñimiento. Otras reacciones adversas frecuentes fueron los mareos, el dolor localizado, el barro biliar, la disfunción tiroidea (p. ej., disminución de las concentraciones de tiroxina [TSH], T4 total y T4 libre), las

heces sueltas, el deterioro de la tolerancia a la glucosa, los vómitos, la astenia y la hipoglucemia.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos.

La Tabla 1 agrupa las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con la octreotida.

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado 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, según la siguiente convención: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las notificaciones aisladas. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

<b>Trastornos endocrinos</b>	
Frecuente:	Hipotiroidismo; <b>trastorno</b> tiroideo (p. ej., TSH disminuida, T4 total disminuida y T4 libre disminuida)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuente:	Hiperglucemia
Frecuente:	Hipoglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, apetito disminuido
Infrecuente:	Deshidratación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuente:	Cefalea
Frecuente:	Mareos
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuente:	Bradicardia
Infrecuente:	Taquicardia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuente:	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuente:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia
Frecuente:	Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas; cambio de color de las heces
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Muy frecuente:	Colelitiasis
Frecuente:	Colecistitis, barro biliar, hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	

Frecuente:	Prurito, erupción, alopecia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuente:	Reacciones en la zona de inyección
Frecuente:	Astenia
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuente:	Transaminasas elevadas

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han obtenido de comunicaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de la Sandostatin LAR. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia y por lo tanto esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados (de frecuencia desconocida)

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> <b>Trombocitopenia</b>
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b> Reacción anafiláctica, alergia/reacciones de hipersensibilidad
<b>Trastornos cardíacos</b> Arritmia
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica Colestasis, ictericia, ictericia colestásica
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Urticaria
<b>Exploraciones complementarias</b> Fosfatasa alcalina elevada en sangre, $\gamma$ -glutamilttransferasa elevada

Descripción de reacciones adversas específicas

Trastornos gastrointestinales y de la nutrición

En raras ocasiones, los efectos secundarios gastrointestinales pueden semejarse a una obstrucción intestinal aguda, con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, dolor a la palpación abdominal y defensa abdominal.

Aunque es posible que aumente la eliminación fecal de las grasas, hasta la fecha no hay pruebas de que el tratamiento prolongado con octreotida cause deficiencias nutricionales por malabsorción.

Los efectos gastrointestinales pueden reducirse evitando administrar Sandostatin subcutáneo cerca de la hora de las comidas (p.ej. aplicando la inyección entre las comidas o al acostarse).

#### Vesícula biliar y reacciones biliares

Se ha demostrado que los análogos de la somatostatina inhiben la contractilidad vesicular y reducen la secreción biliar, lo cual puede provocar anomalías vesiculares o barro biliar. Se estima que la incidencia de formación de cálculos biliares asociada al tratamiento con Sandostatin es del 15-30%. La incidencia en la población general es de entre un 5% y un 20%. En los pacientes tratados con Sandostatin, la presencia de cálculos biliares o barro biliar es normalmente asintomática; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente (véase el apartado «Recomendaciones relativas a la colelitiasis durante el tratamiento con Sandostatin» al final de este prospecto).

#### Reacciones en la zona de inyección

Puede presentarse dolor o sensación de escozor, hormigueo o ardor en la zona de inyección s.c., con enrojecimiento e hinchazón que raramente duran más de 15 minutos. Las molestias locales pueden atenuarse dejando que la solución llegue a temperatura ambiente antes de inyectarla, o inyectando un menor volumen de una solución más concentrada.

#### Trastornos cardíacos

La bradicardia es una reacción adversa frecuente con los análogos de la somatostatina. En pacientes acromegálicos y pacientes con síndrome carcinoide se observaron alteraciones del ECG tales como prolongación del intervalo QT, desviación del eje, repolarización precoz, bajo voltaje, transición R/S, progresión precoz de la onda R y alteraciones inespecíficas del segmento ST-T. Sin embargo, dado que muchos de estos pacientes padecían cardiopatías subyacentes, no se ha podido confirmar la relación de causalidad entre estas observaciones y el acetato de octreotida.

#### Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis inducida por colelitiasis en pacientes que recibían un tratamiento subcutáneo prolongado con Sandostatin. Se han descrito casos muy infrecuentes de pancreatitis aguda que apareció en las primeras horas o días de tratamiento con Sandostatin subcutáneo y se resolvió al retirar el medicamento.

#### Hipersensibilidad y reacciones anafilácticas

Se han descrito casos de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas durante el uso comercial del fármaco. Cuando suceden, afectan mayoritariamente a la piel y raramente a la boca y las vías respiratorias. Se han descrito casos aislados de choque anafiláctico.

#### Trombocitopenia

Desde la comercialización del producto, se han descrito casos de trombocitopenia, particularmente durante el tratamiento con Sandostatin (I.V.) en pacientes con cirrosis hepática. Esta situación revierte tras la suspensión del tratamiento.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aprueba las modificaciones de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas y dosificación de la siguiente manera:

#### Indicación:

**Control sintomático y reducción de las concentraciones plasmáticas de hormona del crecimiento (somatotropina, GH) y de factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-1) en pacientes con acromegalia, en quienes la cirugía o la radioterapia no han permitido un control adecuado. El tratamiento con Sandostatin también está indicado en pacientes con acromegalia que rehúsan la cirugía o en quienes no es apropiada, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.**

**Alivio de los síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (GEP) funcionales.**

- **Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.**
- **Vipomas.**
- **Glucagonomas.**
- **Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison, generalmente junto con un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H2.**
- **Insulinomas, para el control preoperatorio de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.**
- **Somatoliberinomas (GRFomas).**

**Sandostatin no es un tratamiento antineoplásico y no tiene efectos curativos en estos pacientes.**

**Control de la diarrea refractaria asociada al SIDA.**

**Prevención de las complicaciones de la cirugía pancreática.**

**Tratamiento de emergencia para detener la hemorragia debida a várices gastroesofágicas y prevenir su reaparición en pacientes con cirrosis. Sandostatin**

debe utilizarse en asociación con un tratamiento específico, p. ej. con una escleroterapia endoscópica.

#### **Contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

##### **Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a cualquiera de los excipientes.**

##### **Precauciones y advertencias:**

###### **Generales**

Dado que los tumores hipofisarios secretores de GH pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión tumoral, se aconseja recurrir a otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de GH y de la normalización de la concentración de IGF-1 en mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que, de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con octreotida.

En pacientes que reciban tratamientos prolongados con octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

###### **Eventos cardiovasculares**

Se han registrado casos de bradicardia (categoría de frecuencia: frecuente). Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

###### **Vesícula biliar y eventos biliares**

La coleditis es un evento muy frecuente durante el tratamiento con Sandostatin y puede estar asociada a colecistitis y dilatación de las vías biliares. Por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin y aproximadamente cada 6 a 12 meses durante el mismo.

###### **Tumores endocrinos GEP**

Durante el tratamiento de estos tumores con Sandostatin, en raras ocasiones puede perderse repentinamente el control de los síntomas provocando la rápida reaparición de síntomas intensos.

###### **Metabolismo de la glucosa**

Como Sandostatin inhibe la liberación de GH, glucagón e insulina, puede alterar la regulación de la glucosa así como la tolerancia a la glucosa posprandial. En algunos casos, la administración crónica puede provocar un estado de hiperglucemia persistente. También se ha comunicado hipoglucemia.

En pacientes con insulinomas, la octreotida, al inhibir con mayor potencia relativa la secreción de GH y de glucagón que la secreción de insulina, y dado que su acción inhibitoria de la insulina dura menos tiempo, puede acrecentar el grado de la hipoglucemia y prolongar su duración. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha vigilancia al iniciar el tratamiento con Sandostatin y cada vez que se modifique la dosis. Los cambios marcados de la glucemia podrían atenuarse administrando dosis más pequeñas y frecuentes.

En los pacientes con diabetes mellitus de tipo I, la administración de Sandostatin puede reducir las necesidades de insulina. En los pacientes no diabéticos y en los diabéticos de tipo II con reservas parcialmente intactas de insulina, la administración de Sandostatin puede aumentar la glucemia prandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

### Várices esofágicas

Es indispensable una vigilancia adecuada de la glucemia, pues tras los episodios hemorrágicos de várices esofágicas aumenta el riesgo de aparición de diabetes insulinodependiente o de que se modifiquen las necesidades de insulina en los pacientes que ya padecen diabetes.

### Reacciones en la zona de inyección

En un estudio de toxicidad de 52 semanas en ratas (principalmente machos), se observaron sarcomas en la zona de inyección s.c. únicamente con la dosis más alta (unas 40 veces mayor que la dosis humana máxima). En un estudio de toxicidad de 52 semanas en perros, no se observaron lesiones hiperplásicas ni neoplásicas en la zona de inyección s.c. No se han señalado casos de formación de tumores en la zona de inyección en pacientes tratados con Sandostatin durante un periodo de hasta 15 años. Toda la información disponible hasta el momento indica que los hallazgos en ratas son específicos de esta especie y que carecen de importancia para el uso del medicamento en el ser humano.

### Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de grasas de la dieta en algunos pacientes.

Se han observado concentraciones reducidas de vitamina B12 y resultados anormales en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con

octreotida. En pacientes que hayan sufrido una carencia de vitamina B12 en el pasado se recomienda vigilar la concentración de dicha vitamina durante el tratamiento con Sandostatin.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con octreotida son trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepato biliares y trastornos del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con la octreotida fueron la diarrea, el dolor abdominal, las náuseas, la flatulencia, la cefalea, la coleditiasis, la hiperglucemia y el estreñimiento. Otras reacciones adversas frecuentes fueron los mareos, el dolor localizado, el barro biliar, la disfunción tiroidea (p. ej., disminución de las concentraciones de tirotrópina [TSH], T4 total y T4 libre), las heces sueltas, el deterioro de la tolerancia a la glucosa, los vómitos, la astenia y la hipoglucemia.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos.

La Tabla 1 agrupa las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con la octreotida.

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado 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, según la siguiente convención: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las notificaciones aisladas. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos**

Trastornos endocrinos	
Frecuente:	Hipotiroidismo; <u>trastorno</u> tiroideo (p. ej., TSH disminuida, T4 total disminuida y T4 libre disminuida)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente:	Hiperglucemia
Frecuente:	Hipoglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, apetito disminuido
Infrecuente:	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	

Muy frecuente:	Cefalea
Frecuente:	Mareos
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuente:	Bradycardia
Infrecuente:	Taquicardia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuente:	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuente:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia
Frecuente:	Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas; cambio de color de las heces
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Muy frecuente:	Colelitiasis
Frecuente:	Colecistitis, barro biliar, hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuente:	Prurito, erupción, alopecia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuente:	Reacciones en la zona de inyección
Frecuente:	Astenia
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuente:	Transaminasas elevadas

### Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han obtenido de comunicaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de la Sandostatín LAR. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia y por lo tanto esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados (de frecuencia desconocida)**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>
<b>Trombocitopenia</b>
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>
<b>Reacción anafiláctica, alergia/reacciones de hipersensibilidad</b>
<b>Trastornos cardíacos</b>
<b>Arritmia</b>

<b>Trastornos hepatobiliares</b> <b>Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica</b> <b>Colestasis, ictericia, ictericia colestásica</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> <b>Urticaria</b>
<b>Exploraciones complementarias</b> <b>Fosfatasa alcalina elevada en sangre, <math>\gamma</math>-glutamyltransferasa elevada</b>

## Descripción de reacciones adversas específicas

### Trastornos gastrointestinales y de la nutrición

En raras ocasiones, los efectos secundarios gastrointestinales pueden semejarse a una obstrucción intestinal aguda, con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, dolor a la palpación abdominal y defensa abdominal.

Aunque es posible que aumente la eliminación fecal de las grasas, hasta la fecha no hay pruebas de que el tratamiento prolongado con octreotida cause deficiencias nutricionales por malabsorción.

Los efectos gastrointestinales pueden reducirse evitando administrar Sandostatin subcutáneo cerca de la hora de las comidas (p.ej. aplicando la inyección entre las comidas o al acostarse).

### Vesícula biliar y reacciones biliares

Se ha demostrado que los análogos de la somatostatina inhiben la contractilidad vesicular y reducen la secreción biliar, lo cual puede provocar anomalías vesiculares o barro biliar. Se estima que la incidencia de formación de cálculos biliares asociada al tratamiento con Sandostatin es del 15-30%. La incidencia en la población general es de entre un 5% y un 20%. En los pacientes tratados con Sandostatin, la presencia de cálculos biliares o barro biliar es normalmente asintomática; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente (véase el apartado «Recomendaciones relativas a la coleditis durante el tratamiento con Sandostatin» al final de este prospecto).

### Reacciones en la zona de inyección

Puede presentarse dolor o sensación de escozor, hormigueo o ardor en la zona de inyección s.c., con enrojecimiento e hinchazón que raramente duran más de 15 minutos. Las molestias locales pueden atenuarse dejando que la solución llegue a temperatura ambiente antes de inyectarla, o inyectando un menor volumen de una solución más concentrada.

### Trastornos cardíacos

La bradicardia es una reacción adversa frecuente con los análogos de la somatostatina. En pacientes acromegálicos y pacientes con síndrome carcinoide se observaron alteraciones del ECG tales como prolongación del intervalo QT, desviación del eje, repolarización precoz, bajo voltaje, transición R/S, progresión precoz de la onda R y alteraciones inespecíficas del segmento ST-T. Sin embargo, dado que muchos de estos pacientes padecían cardiopatías subyacentes, no se ha podido confirmar la relación de causalidad entre estas observaciones y el acetato de octreotida.

### Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis inducida por colelitiasis en pacientes que recibían un tratamiento subcutáneo prolongado con Sandostatin. Se han descrito casos muy infrecuentes de pancreatitis aguda que apareció en las primeras horas o días de tratamiento con Sandostatin subcutáneo y se resolvió al retirar el medicamento.

### Hipersensibilidad y reacciones anafilácticas

Se han descrito casos de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas durante el uso comercial del fármaco. Cuando suceden, afectan mayoritariamente a la piel y raramente a la boca y las vías respiratorias. Se han descrito casos aislados de choque anafiláctico.

### Trombocitopenia

Desde la comercialización del producto, se han descrito casos de trombocitopenia, particularmente durante el tratamiento con Sandostatin (I.V.) en pacientes con cirrosis hepática. Esta situación revierte tras la suspensión del tratamiento.

### Dosificación:

#### Posología

#### Población destinataria general

#### Acromegalia

Inicialmente, de 0,05 a 0,1 mg administrados por inyección s.c. cada 8 o 12 horas. El ajuste de la dosis debe basarse en los resultados de la evaluación mensual de las concentraciones de GH e IGF-1 (objetivo: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1: dentro de los límites normales), así como en los síntomas clínicos y la tolerabilidad. En la mayoría de los pacientes, la dosis óptima diaria será de 0,3 mg. No debe sobrepasarse la dosis máxima de 1,5 mg al día. En los pacientes que reciben una dosis estable de Sandostatin deben determinarse las concentraciones de IGF-1 o GH cada 6 meses.

Si en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento con Sandostatin no se ha conseguido una reducción importante de las concentraciones de IGF-1 o GH y no han mejorado los síntomas clínicos, debe suspenderse el tratamiento.

#### **Tumores endocrinos GEP**

Inicialmente, 0,05 mg una o dos veces al día administrados por inyección s.c. En función de la respuesta clínica, del efecto en las concentraciones de hormonas producidas por el tumor (en el caso de los tumores carcinoides, en función de la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético), y de la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse progresivamente a 0,1-0,2 mg tres veces al día. En circunstancias excepcionales pueden requerirse dosis mayores. Las dosis de mantenimiento deben adaptarse individualmente.

En los tumores carcinoides, si no se observa un beneficio al cabo de una semana de tratamiento con la máxima dosis tolerada de Sandostatin, debe suspenderse el tratamiento.

#### **Diarrea refractaria asociada al SIDA**

La información disponible sugiere que la dosis inicial óptima es de 0,1 mg tres veces al día por inyección s.c. Si no se logra controlar la diarrea después de una semana de tratamiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta 0,25 mg tres veces al día. El ajuste de la dosis debe basarse en la producción de heces y en la tolerabilidad.

Si no hay una mejoría al cabo de una semana de tratamiento con una dosis de Sandostatin de 0,25 mg tres veces al día, debe retirarse el tratamiento.

#### **Complicaciones de la cirugía pancreática**

La dosis es de 0,1 mg tres veces al día por inyección s.c. durante 7 días consecutivos, empezando el día de la operación por lo menos 1 hora antes de la laparotomía.

#### **Várices gastroesofágicas hemorrágicas**

La dosis es de 25 µg/h durante 5 días mediante infusión I.V. continua. Sandostatin puede usarse diluido en solución fisiológica.

Pacientes cirróticos con várices gastroesofágicas hemorrágicas han tolerado bien la infusión i.v. continua de dosis de Sandostatin de hasta 50 µg/h durante 5 días.

#### **Poblaciones especiales Deterioro hepático**

En pacientes con cirrosis hepática puede aumentar la vida media del medicamento, exigiendo el ajuste de la dosis de mantenimiento.

#### Alteración renal

La disfunción renal no alteró la exposición total (AUC) a la octreotida cuando esta se administró por vía subcutánea; por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de Sandostatin.

#### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La experiencia con el uso de Sandostatin en niños es escasa.

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En pacientes de edad avanzada tratados con Sandostatin no se ha observado una disminución de la tolerabilidad ni diferencias en las dosis requeridas

Adicional, la Sala recomienda aprobar:

- Inserto (IPL) Ref. No. 2017-PSB/GLC-0893-s de fecha de distribución del 11 de Septiembre de 2017, se aprueba
- Declaración Sucinta (BSS) Ref. No. 2017-PSB/GLC-0893-s de fecha de distribución del 11 de Septiembre de 2017, se aprueba

### 3.1.2.4 SANDOSTATIN LAR 20mg MICROESFERAS PARA INYECCIÓN SANDOSTATIN LAR 30mg MICROESFERAS PARA INYECCIÓN

Expediente : 228254 / 228256  
 Radicado : 2017166022 / 2017166025  
 Fecha : 15/11/2017  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

#### Composición:

Cada vial contiene 20mg de acetato de octreotida equivalente a octreotida base

Cada vial contiene 30mg de acetato de octreotida equivalente a octreotida base

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con acromegalía:

- En quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.
- Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos funcionales:
- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
- Vipomas.

- Glucagonomas.
- Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison.
- Insulinomas, para el control preoperatorio de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.
- Gfomas.

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de somatotropina pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión tumoral, se aconsejan otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de somatotropina (GH) y de la normalización de la concentración de la somatomedina C (IGF-1) en mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que, de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con octreotida.

En pacientes que reciban tratamientos prolongados con octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

Eventos cardiovasculares

Se han registrado casos de bradicardia (categoría de frecuencia: frecuente). Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

Vesícula biliar y eventos biliares

En un 15 a 30% de los pacientes en tratamiento prolongado con sandostatín subcutáneo se ha notificado la formación de cálculos biliares (colecistitis). La prevalencia en la población general (de 40 a 60 años) es de entre el 5 y el 20%. La exposición a largo plazo a sandostatín lar de pacientes con acromegalia o tumores gastroenteropancreáticos indica que, en comparación con el tratamiento subcutáneo, la terapia con sandostatín lar no aumenta la incidencia de colecistitis. Sin embargo, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con sandostatín lar y aproximadamente cada 6 meses durante el mismo. Cuando se

forman cálculos biliares, estos suelen ser asintomáticos; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente.

### Metabolismo de la glucosa

Dado su efecto inhibitor sobre la somatotropina, el glucagón y la liberación de insulina, sandostatin lar puede alterar la regulación de la glucosa. Puede disminuir la tolerancia a la glucosa postprandial. En algunos pacientes tratados con sandostatin subcutáneo se ha visto que la administración crónica del medicamento puede inducir un estado de hiperglucemia persistente. También se ha comunicado hipoglucemia.

En pacientes con diabetes mellitus de tipo i concomitante, sandostatin lar probablemente afecte la regulación de la glucosa, y podría disminuir las necesidades de insulina. En pacientes no diabéticos y en los diabéticos de tipo ii con reservas parcialmente íntegras de insulina, la administración subcutánea de sandostatin puede aumentar la glucemia postprandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

En pacientes con insulinomas, la octreotida, al inhibir con mayor potencia relativa la secreción de gh y de glucagón que la secreción de insulina, y dado que su acción inhibitor de la insulina dura menos tiempo, puede acrecentar el grado de la hipoglucemia y prolongar su duración. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha observación.

### Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de grasas de la dieta en algunos pacientes. Se han observado concentraciones reducidas de vitamina b12 y resultados anormales en las pruebas de schilling en algunos pacientes tratados con octreotida. En pacientes que hayan sufrido una carencia de vitamina b12 en el pasado se recomienda vigilar la concentración de dicha vitamina durante el tratamiento con sandostatin lar.

### Embarazo, lactancia y fecundidad

#### Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas. Desde la comercialización del producto, se ha tenido conocimiento de un escaso número de embarazos en pacientes acromegálicas expuestas al medicamento, pero en la mitad de estos casos se desconoce el desenlace del embarazo. La mayoría de las mujeres recibieron la octreotida durante el primer trimestre de la gestación en dosis que variaban entre 100 y 300 µg diarios de sandostatin subcutáneo o entre 20 y 30 mg mensuales de sandostatin lar. En alrededor de dos tercios de los casos cuyo desenlace se conoce, las mujeres decidieron continuar el tratamiento con la octreotida durante el embarazo. En la mayoría de estos casos, los recién nacidos fueron normales aunque

también se notificaron varios abortos espontáneos durante el primer trimestre y unos cuantos abortos inducidos.

No se registraron anomalías ni malformaciones congénitas debidas al uso de la octreotida en ninguno de los embarazos con desenlace conocido.

Los estudios efectuados con sandostatin en animales de laboratorio no han revelado que la octreotida ejerza efectos tóxicos sobre la función reproductiva. En las crías de ratas se ha observado un retraso pasajero del crecimiento, pero ello se debía probablemente a las características endocrinas específicas de la especie estudiada.

Sandostatin debe prescribirse a las gestantes únicamente en casos de fuerza mayor.

#### Lactancia

Se desconoce si la octreotida pasa a la leche humana. Los estudios en animales han demostrado que la octreotida pasa a la leche materna. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con sandostatin.

#### Fecundidad

Se desconoce si la octreotida afecta la fecundidad humana. No alteró la fecundidad de ratas macho ni hembra que recibieron dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día

**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 los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.

Nueva dosificación:

#### Posología

Población destinataria general

Sandostatin LAR solo puede administrarse por inyección intraglútea profunda. En la administración repetida, las inyecciones deben alternarse entre los glúteos izquierdo y derecho.

#### Acromegalia

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas durante 3 meses. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo pueden comenzar el tratamiento con Sandostatin LAR al día siguiente de haber recibido

la última dosis de Sandostatin subcutáneo. Posteriormente, el ajuste de la dosis debe basarse en las concentraciones séricas de somatotropina (hormona del crecimiento; GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulinoide de tipo 1; IGF-1), así como en los síntomas clínicos.

Si durante los 3 primeros meses de tratamiento no se ha conseguido un control completo de los síntomas clínicos y los parámetros bioquímicos (GH, IGF-1), es decir, si las concentraciones de GH son todavía superiores a 2,5 µg/l, la dosis puede aumentarse a 30 mg cada 4 semanas. Si al cabo de 3 meses, la GH, el IGF-1 o los síntomas no se han controlado lo suficiente con una dosis de 30 mg, se puede aumentar la dosis a 40 mg cada 4 semanas.

En pacientes que reciban una dosis estable de Sandostatin LAR se determinarán la GH y el IGF-1 cada 6 meses.

#### Tumores endocrinos GEP

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores neuroendocrinos GEP funcionales.

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo deben seguir recibiendo la dosis previamente eficaz durante las 2 semanas posteriores a la primera inyección de Sandostatin LAR.

En pacientes en los que solo se haya logrado un control parcial de los síntomas al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 30 mg de Sandostatin cada 4 semanas.

En los días en que los síntomas asociados a los tumores GEP puedan aumentar durante el tratamiento con Sandostatin LAR, se recomienda la administración adicional de Sandostatin subcutáneo en la dosis utilizada antes del tratamiento con Sandostatin LAR. Ello puede suceder principalmente durante los 2 primeros meses de tratamiento, hasta que se alcanzan las concentraciones terapéuticas de octreotida.

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario.

La dosis recomendada de Sandostatin LAR es de 30 mg cada 4 semanas. El tratamiento con Sandostatin LAR para controlar un tumor debe continuar en ausencia de progresión tumoral.

#### Poblaciones especiales

Alteración renal

La disfunción renal no alteró la exposición total (AUC) a la octreotida cuando esta se administró por vía subcutánea en forma de Sandostatin. Por consiguiente, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR.

#### Deterioro hepático

En un estudio con Sandostatin administrado por vía subcutánea e intravenosa se demostró que la capacidad de eliminación puede ser menor en pacientes con cirrosis hepática, pero no en los pacientes con esteatosis hepática. Dado el amplio margen terapéutico de la octreotida, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en pacientes con cirrosis hepática.

#### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La experiencia con el uso de Sandostatin LAR en niños es escasa.

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En un estudio con Sandostatin subcutáneo, no fue necesario ajustar la dosis en los sujetos  $\geq 65$  años. Por consiguiente, tampoco se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en este grupo de pacientes.

#### Nuevas indicaciones:

##### Tratamiento de pacientes con acromegalia:

- En quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.
- Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (GEP) funcionales:
  - Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
  - Vipomas.
  - Glucagonomas.
  - Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison.
  - Insulinomas, para el control preoperatorio de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.
  - Somatoliberinomas (grfomas).

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario.

#### Nuevas advertencias y precauciones

##### Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de GH pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión tumoral, se aconsejan otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de GH y de la normalización de la concentración de IGF-1 en mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que, de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con octreotida.

En pacientes que reciban tratamientos prolongados con octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

#### Eventos cardiovasculares

Se han registrado casos de bradicardia (categoría de frecuencia: frecuente). Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

#### Vesícula biliar y eventos biliares

La colelitiasis es un evento muy frecuente durante el tratamiento con Sandostatin y puede estar asociada a colecistitis y dilatación de las vías biliares. Se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin LAR y aproximadamente cada 6 meses durante el mismo.

#### Metabolismo de la glucosa

Dado su efecto inhibitorio sobre la GH, el glucagón y la liberación de insulina, Sandostatin LAR puede alterar la regulación de la glucosa. Puede disminuir la tolerancia a la glucosa posprandial. En algunos pacientes tratados con Sandostatin subcutáneo se ha visto que la administración crónica del medicamento puede inducir un estado de hiperglucemia persistente. También se ha comunicado hipoglucemia.

En pacientes con diabetes mellitus de tipo I concomitante, Sandostatin LAR probablemente afecte la regulación de la glucosa, y podría disminuir las necesidades de insulina. En pacientes no diabéticos y en los diabéticos de tipo II con reservas parcialmente íntegras de insulina, la administración subcutánea de Sandostatin puede aumentar la glucemia posprandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

En pacientes con insulinomas, la octreotida, al inhibir con mayor potencia relativa la secreción de GH y de glucagón que la secreción de insulina, y dado que su acción inhibitoria de la insulina dura menos tiempo, puede acrecentar el grado de la hipoglucemia y prolongar su duración. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha observación.

## Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de grasas de la dieta en algunos pacientes. Se han observado concentraciones reducidas de vitamina B12 y resultados anormales en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con octreotida. En pacientes que hayan sufrido una carencia de vitamina B12 en el pasado se recomienda vigilar la concentración de dicha vitamina durante el tratamiento con Sandostatin LAR

## Nuevas reacciones adversas

### Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con octreotida son trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepatobiliares y trastornos del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con la octreotida fueron la diarrea, el dolor abdominal, las náuseas, la flatulencia, la cefalea, la colestasis, la hiperglucemia y el estreñimiento. Otras reacciones adversas frecuentes fueron los mareos, el dolor localizado, el barro biliar, la disfunción tiroidea (p. ej., disminución de las concentraciones de tirotropina [TSH], T4 total y T4 libre), las heces sueltas, el deterioro de la tolerancia a la glucosa, los vómitos, la astenia y la hipoglucemia.

La Tabla 1 agrupa las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con la octreotida.

### Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado 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 presentan por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

## Trastornos endocrinos

Frecuente:	Hipotiroidismo; <b>trastorno</b> tiroideo (p. ej., TSH disminuida, T4 total disminuida y T4 libre disminuida)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuente:	Hiperglucemia
Frecuente:	Hipoglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, apetito disminuido
Infrecuente:	Deshidratación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuente:	Cefalea
Frecuente:	Mareos
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuente:	Bradicardia
Infrecuente:	Taquicardia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuente:	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuente:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia
Frecuente:	Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas; cambio de color de las heces
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Muy frecuente:	Colelitiasis
Frecuente:	Colecistitis, barro biliar, hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuente:	Prurito, erupción, alopecia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuente:	Reacción en la zona de inyección
Frecuente:	Astenia
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuente:	Transaminasas elevadas

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han obtenido de comunicaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de Sandostatin LAR. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia y por lo tanto esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>
<b>Trombocitopenia</b>
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>
Reacción anafiláctica, alergia/reacciones de hipersensibilidad
<b>Trastornos cardíacos</b>
Arritmia
<b>Trastornos hepatobiliares</b>
Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>
Urticaria
<b>Exploraciones complementarias</b>
Fosfatasa alcalina elevada en sangre, $\gamma$ -glutamilttransferasa elevada

#### Descripción de reacciones adversas específicas

##### Trastornos gastrointestinales y de la nutrición

En raras ocasiones, los efectos secundarios gastrointestinales pueden semejarse a una obstrucción intestinal aguda, con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, dolor a la palpación abdominal y defensa abdominal. Aunque es posible que aumente la eliminación fecal de las grasas, hasta la fecha no hay pruebas de que el tratamiento prolongado con octreotida cause deficiencias nutricionales por malabsorción.

Vesícula biliar y reacciones biliares.

Se ha demostrado que los análogos de la somatostatina inhiben la contractilidad vesicular y reducen la secreción biliar, lo cual puede provocar anomalías vesiculares o barro biliar. En un 15% a 30% de los pacientes en tratamiento prolongado con Sandostatin subcutáneo se ha notificado la formación de cálculos biliares (colecistitis). La prevalencia en la población general (de 40 a 60 años) es de entre el 5% y el 20%. La exposición a largo plazo a Sandostatin LAR de pacientes con acromegalia o tumores GEP indica que, en comparación con el tratamiento subcutáneo, la terapia con Sandostatin LAR no aumenta la incidencia de colecistitis. Cuando se forman cálculos biliares, estos suelen ser asintomáticos; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente (véase el apartado «Recomendaciones relativas a la colecistitis durante el tratamiento con Sandostatin LAR», al final de este prospecto).

## Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis inducida por colelitiasis en pacientes que recibían un tratamiento subcutáneo prolongado con Sandostatin. Se han descrito casos muy infrecuentes de pancreatitis aguda que apareció en las primeras horas o días de tratamiento con Sandostatin subcutáneo y se resolvió al retirar el medicamento.

## Trastornos cardíacos

La bradicardia es una reacción adversa frecuente con los análogos de la somatostatina. En pacientes acromegálicos y pacientes con síndrome carcinoide se observaron alteraciones del ECG tales como prolongación del intervalo QT, desviación del eje, repolarización precoz, bajo voltaje, transición R/S, progresión precoz de la onda R y alteraciones inespecíficas del segmento ST-T. Sin embargo, dado que muchos de estos pacientes padecían cardiopatías subyacentes, no se ha podido confirmar la relación de causalidad entre estas observaciones y el acetato de octreotida.

## Hipersensibilidad y reacciones anafilácticas

Se han descrito casos de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas durante el uso comercial del fármaco. Cuando suceden, afectan mayoritariamente a la piel y raramente a la boca y las vías respiratorias. Se han descrito casos aislados de choque anafiláctico. Reacciones en la zona de inyección.

Entre las reacciones en la zona de inyección se incluyen dolor, eritema, hemorragia, prurito, hinchazón o induración, que se han descrito en pacientes tratados con Sandostatin LAR. No obstante, estos eventos no precisaron ninguna intervención clínica en la mayoría de los casos.

## Trombocitopenia

Desde la comercialización del producto, se han descrito casos de trombocitopenia, particularmente durante el tratamiento con Sandostatin (I.V.) en pacientes con cirrosis hepática, y durante el tratamiento con Sandostatin LAR. Esta situación revierte tras la suspensión del tratamiento.

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información allegada, la Sala especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aprueba las modificaciones de Indicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas y dosificación de la siguiente manera:

## Indicaciones:

### Tratamiento de pacientes con acromegalia:

- En quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.
- Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (GEP) funcionales:
- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
- Vipomas.
- Glucagonomas.
- Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison.
- Insulinomas, para el control preoperatorio de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.
- Somatoliberinomas (grfomas).

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario.

## Nuevas advertencias y precauciones

### Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de GH pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión tumoral, se aconsejan otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de GH y de la normalización de la concentración de IGF-1 en mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que, de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con octreotida.

En pacientes que reciban tratamientos prolongados con octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

### Eventos cardiovasculares

Se han registrado casos de bradicardia (categoría de frecuencia: frecuente). Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

### Vesícula biliar y eventos biliares

La colelitiasis es un evento muy frecuente durante el tratamiento con Sandostatin y puede estar asociada a colecistitis y dilatación de las vías biliares. Se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin LAR y aproximadamente cada 6 meses durante el mismo.

### Metabolismo de la glucosa

Dado su efecto inhibitorio sobre la GH, el glucagón y la liberación de insulina, Sandostatin LAR puede alterar la regulación de la glucosa. Puede disminuir la tolerancia a la glucosa posprandial. En algunos pacientes tratados con Sandostatin subcutáneo se ha visto que la administración crónica del medicamento puede inducir un estado de hiperglucemia persistente. También se ha comunicado hipoglucemia.

En pacientes con diabetes mellitus de tipo I concomitante, Sandostatin LAR probablemente afecte la regulación de la glucosa, y podría disminuir las necesidades de insulina. En pacientes no diabéticos y en los diabéticos de tipo II con reservas parcialmente íntegras de insulina, la administración subcutánea de Sandostatin puede aumentar la glucemia posprandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

En pacientes con insulinomas, la octreotida, al inhibir con mayor potencia relativa la secreción de GH y de glucagón que la secreción de insulina, y dado que su acción inhibitoria de la insulina dura menos tiempo, puede acrecentar el grado de la hipoglucemia y prolongar su duración. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha observación.

### Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de grasas de la dieta en algunos pacientes.

Se han observado concentraciones reducidas de vitamina B12 y resultados anormales en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con octreotida. En pacientes que hayan sufrido una carencia de vitamina B12 en el pasado se recomienda vigilar la concentración de dicha vitamina durante el tratamiento con Sandostatin LAR

### Nuevas reacciones adversas

### Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con octreotida son trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepatobiliares y trastornos del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con la octreotida fueron la diarrea, el dolor abdominal, las náuseas, la flatulencia, la cefalea, la coleditiasis, la hiperglucemia y el estreñimiento. Otras reacciones adversas frecuentes fueron los mareos, el dolor localizado, el barro biliar, la disfunción tiroidea (p. ej., disminución de las concentraciones de tirotropina [TSH], T4 total y T4 libre), las heces sueltas, el deterioro de la tolerancia a la glucosa, los vómitos, la astenia y la hipoglucemia.

La Tabla 1 agrupa las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con la octreotida.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado 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 presentan por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

### Trastornos endocrinos

<b>Frecuente:</b>	Hipotiroidismo; <u>trastorno</u> tiroideo (p. ej., TSH disminuida, T4 total disminuida y T4 libre disminuida)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<b>Muy frecuente:</b>	Hiperglucemia
<b>Frecuente:</b>	Hipoglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, apetito disminuido
<b>Infrecuente:</b>	Deshidratación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<b>Muy frecuente:</b>	Cefalea
<b>Frecuente:</b>	Mareos
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<b>Frecuente:</b>	Bradicardia
<b>Infrecuente:</b>	Taquicardia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<b>Frecuente:</b>	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<b>Muy frecuente:</b>	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia
<b>Frecuente:</b>	Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas; cambio de color de las heces
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<b>Muy frecuente:</b>	Colelitiasis
<b>Frecuente:</b>	Colecistitis, barro biliar, hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<b>Frecuente:</b>	Prurito, erupción, alopecia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<b>Muy frecuente:</b>	Reacción en la zona de inyección
<b>Frecuente:</b>	Astenia
<b>Exploraciones complementarias</b>	
<b>Frecuente:</b>	Transaminasas elevadas

## Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han obtenido de comunicaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de Sandostatin LAR. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia y por lo tanto esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>
<b>Trombocitopenia</b>
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>
<b>Reacción anafiláctica, alergia/reacciones de hipersensibilidad</b>
<b>Trastornos cardíacos</b>
<b>Arritmia</b>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>
<b>Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>
<b>Urticaria</b>
<b>Exploraciones complementarias</b>
<b>Fosfatasa alcalina elevada en sangre, <math>\gamma</math>-glutamyltransferasa elevada</b>

### Descripción de reacciones adversas específicas

#### Trastornos gastrointestinales y de la nutrición

En raras ocasiones, los efectos secundarios gastrointestinales pueden semejarse a una obstrucción intestinal aguda, con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, dolor a la palpación abdominal y defensa abdominal. Aunque es posible que aumente la eliminación fecal de las grasas, hasta la fecha no hay pruebas de que el tratamiento prolongado con octreotida cause deficiencias nutricionales por malabsorción.

#### Vesícula biliar y reacciones biliares.

Se ha demostrado que los análogos de la somatostatina inhiben la contractilidad vesicular y reducen la secreción biliar, lo cual puede provocar anomalías vesiculares o barro biliar. En un 15% a 30% de los pacientes en tratamiento

prolongado con Sandostatin subcutáneo se ha notificado la formación de cálculos biliares (colecistitis). La prevalencia en la población general (de 40 a 60 años) es de entre el 5% y el 20%. La exposición a largo plazo a Sandostatin LAR de pacientes con acromegalia o tumores GEP indica que, en comparación con el tratamiento subcutáneo, la terapia con Sandostatin LAR no aumenta la incidencia de colecistitis. Cuando se forman cálculos biliares, estos suelen ser asintomáticos; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente (véase el apartado «Recomendaciones relativas a la colecistitis durante el tratamiento con Sandostatin LAR», al final de este prospecto).

### Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis inducida por colecistitis en pacientes que recibían un tratamiento subcutáneo prolongado con Sandostatin. Se han descrito casos muy infrecuentes de pancreatitis aguda que apareció en las primeras horas o días de tratamiento con Sandostatin subcutáneo y se resolvió al retirar el medicamento.

### Trastornos cardíacos

La bradicardia es una reacción adversa frecuente con los análogos de la somatostatina. En pacientes acromegálicos y pacientes con síndrome carcinoide se observaron alteraciones del ECG tales como prolongación del intervalo QT, desviación del eje, repolarización precoz, bajo voltaje, transición R/S, progresión precoz de la onda R y alteraciones inespecíficas del segmento ST-T. Sin embargo, dado que muchos de estos pacientes padecían cardiopatías subyacentes, no se ha podido confirmar la relación de causalidad entre estas observaciones y el acetato de octreotida.

### Hipersensibilidad y reacciones anafilácticas

Se han descrito casos de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas durante el uso comercial del fármaco. Cuando suceden, afectan mayoritariamente a la piel y raramente a la boca y las vías respiratorias. Se han descrito casos aislados de choque anafiláctico.

### Reacciones en la zona de inyección.

Entre las reacciones en la zona de inyección se incluyen dolor, eritema, hemorragia, prurito, hinchazón o induración, que se han descrito en pacientes tratados con Sandostatin LAR. No obstante, estos eventos no precisaron ninguna intervención clínica en la mayoría de los casos.

### Trombocitopenia

Desde la comercialización del producto, se han descrito casos de trombocitopenia, particularmente durante el tratamiento con Sandostatin (I.V.) en

pacientes con cirrosis hepática, y durante el tratamiento con Sandostatin LAR. Esta situación revierte tras la suspensión del tratamiento.

#### Nueva dosificación:

#### Posología

##### Población destinataria general

Sandostatin LAR solo puede administrarse por inyección intraglútea profunda. En la administración repetida, las inyecciones deben alternarse entre los glúteos izquierdo y derecho.

#### Acromegalia

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas durante 3 meses. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo pueden comenzar el tratamiento con Sandostatin LAR al día siguiente de haber recibido la última dosis de Sandostatin subcutáneo. Posteriormente, el ajuste de la dosis debe basarse en las concentraciones séricas de somatotropina (hormona del crecimiento; GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulinoide de tipo 1; IGF-1), así como en los síntomas clínicos.

Si durante los 3 primeros meses de tratamiento no se ha conseguido un control completo de los síntomas clínicos y los parámetros bioquímicos (GH, IGF-1), es decir, si las concentraciones de GH son todavía superiores a 2,5 µg/l, la dosis puede aumentarse a 30 mg cada 4 semanas. Si al cabo de 3 meses, la GH, el IGF-1 o los síntomas no se han controlado lo suficiente con una dosis de 30 mg, se puede aumentar la dosis a 40 mg cada 4 semanas.

En pacientes que reciban una dosis estable de Sandostatin LAR se determinarán la GH y el IGF-1 cada 6 meses.

#### Tumores endocrinos GEP

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores neuroendocrinos GEP funcionales.

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo deben seguir recibiendo la dosis previamente eficaz durante las 2 semanas posteriores a la primera inyección de Sandostatin LAR.

En pacientes en los que solo se haya logrado un control parcial de los síntomas al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 30 mg de Sandostatin cada 4 semanas.

En los días en que los síntomas asociados a los tumores GEP puedan aumentar durante el tratamiento con Sandostatin LAR, se recomienda la administración adicional de Sandostatin subcutáneo en la dosis utilizada antes del tratamiento con Sandostatin LAR. Ello puede suceder principalmente durante los 2 primeros meses de tratamiento, hasta que se alcanzan las concentraciones terapéuticas de octreotida.

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario.

La dosis recomendada de Sandostatin LAR es de 30 mg cada 4 semanas. El tratamiento con Sandostatin LAR para controlar un tumor debe continuar en ausencia de progresión tumoral.

#### Poblaciones especiales

##### Alteración renal

La disfunción renal no alteró la exposición total (AUC) a la octreotida cuando esta se administró por vía subcutánea en forma de Sandostatin. Por consiguiente, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR.

##### Deterioro hepático

En un estudio con Sandostatin administrado por vía subcutánea e intravenosa se demostró que la capacidad de eliminación puede ser menor en pacientes con cirrosis hepática, pero no en los pacientes con esteatosis hepática. Dado el amplio margen terapéutico de la octreotida, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en pacientes con cirrosis hepática.

##### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La experiencia con el uso de Sandostatin LAR en niños es escasa.

##### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En un estudio con Sandostatin subcutáneo, no fue necesario ajustar la dosis en los sujetos  $\geq 65$  años. Por consiguiente, tampoco se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en este grupo de pacientes.

### 3.1.2.5 SERTRANEX® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20004907  
 Radicado : 2017165575 / 2017173421  
 Fecha : 15/11/2017  
 Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada tableta contiene 55.96mg de sertralina clorhidrato equivalente a 50mg de sertralina base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

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

Nuevas indicaciones:

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

**CONCEPTO.** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos fase III con

un diseño adecuado y comparador activo, teniendo en cuenta que lo presentado se basa en estudios no cegados de un tamaño de muestra insuficiente, así como revisiones de literatura no relacionadas directamente con el producto de la referencia, lo que no permite sustentar la indicación solicitada

### 3.1.2.6 COMPLERA® TABLETA RECUBIERTAS

Expediente : 20054501  
 Radicado : 2017167825  
 Fecha : 17/11/2017  
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25mg de Rilpivirina + 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 200mg de Emtricitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: El uso de complera® (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos sin tratamiento antirretroviral previo.

Contraindicaciones: Complera no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de Rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Complera o a la clase de ITRNN:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina;
- Los inhibidores de la bomba de protones, como dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- El glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);
- La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Precauciones y Advertencias:

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Interacciones medicamentosas.
- Trastornos depresivos.

- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del tenofovir DF: Disminución de la densidad mineral ósea; y Defectos de mineralización.
- Coadministración con otros productos.
- Redistribución de las grasas.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria

**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.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.
- Inserto CO-SEP17-US-APR17, Fecha de la revisión Estados Unidos Abril 2017.Local Septiembre 2017
- Información para prescribir CO-SEP17-US-APR17, Fecha de la revisión Estados Unidos Abril 2017.Local Septiembre 2017

**Nueva dosificación:**

La dosis recomendada de completra en pacientes de 12 años o más y que pesan al menos 35 kg consiste en una tableta administrada por vía oral una vez por día con alimentos.

**Disfunción renal:** dado que completra es una combinación de dosis fijas, no debe formularse a pacientes que requieran un ajuste de la dosis, como aquellos que tienen disfunción renal moderada o grave (depuración calculada de creatinina inferior a 50 mL por minuto).

**Coadministración con rifabutina:** si se coadministra completra con rifabutina, se recomienda tomar una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día de manera concomitante con completra, junto con alimentos, durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutina.

**Nuevo grupo etario:**

Completra®, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos del VIH 1 (ITRAN) (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) (rilpivirina) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes de

12 años o más sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con un valor de ARN del VIH 1 inferior o igual a 100000 copias/mL al comienzo del tratamiento, y en determinados pacientes con supresión virológica (ARN del VIH 1 <50 copias/mL) que se encuentran recibiendo un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento, con el fin de reemplazar su actual régimen terapéutico antirretroviral.

#### Nuevas indicaciones:

Complera®, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos del VIH 1 (ITRAN) (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) (rilpivirina) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes de 12 años o más sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con un valor de ARN del VIH 1 inferior o igual a 100000 copias/mL al comienzo del tratamiento, y en determinados pacientes con supresión virológica (ARN del VIH 1 <50 copias/mL) que se encuentran recibiendo un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento, con el fin de reemplazar su actual régimen terapéutico antirretroviral.

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

##### Contraindicaciones

Complera no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Complera o a la clase de INNTR.

- los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina;
- los inhibidores de la bomba de protones, como dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- el glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);
- la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

##### Advertencias y precauciones

- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Interacciones medicamentosas.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del tenofovir DF: Disminución de la densidad mineral ósea y defectos de mineralización.

- Coadministración con otros productos.
- Síndrome de reconstitución inmune

#### Modificación de reacciones adversas:

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Interacciones medicamentosas.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del tenofovir DF
- Síndrome de reconstitución inmune.

#### Modificación de interacciones:

Complera es un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1; por lo tanto, Complera no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales.

Las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que se producen con Complera:

- Fármacos que inducen o inhiben las enzimas CYP3A
- Fármacos que aumentan el pH gástrico
- Fármacos que afectan la función renal
- Fármacos que prolongan el intervalo QT
- Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones posiblemente significativas

Tabla 4 Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones posiblemente significativas: puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista.

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
<b>Antivirales contra la hepatitis C:</b> ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir <sup>c</sup>	Los pacientes que reciban COMPLERA de manera concomitante con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir deben mantenerse bajo supervisión para detectar reacciones adversas asociadas con el tenofovir DF.

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

Revisora aprueba las siguientes modificaciones: Indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, interacciones, dosificación y grupo etario.

En lo referente a la modificación de reacciones adversas deben mantener acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.

Teniendo en cuenta lo anterior la información se aprueba únicamente así:

#### Indicaciones:

Complera®, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos del VIH 1 (ITRAN) (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) (rilpivirina) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes de 12 años o más sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con un valor de ARN del VIH 1 inferior o igual a 100000 copias/mL al comienzo del tratamiento, y en determinados pacientes con supresión virológica (ARN del VIH 1 <50 copias/mL) que se encuentran recibiendo un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento, con el fin de reemplazar su actual régimen terapéutico antirretroviral.

#### Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

##### Contraindicaciones

Complera no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Complera o a la clase de INNTR.

- los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina;
- los inhibidores de la bomba de protones, como dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- el glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);
- la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

##### Advertencias y precauciones

- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Interacciones medicamentosas.

- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del tenofovir DF: Disminución de la densidad mineral ósea y defectos de mineralización.
- Coadministración con otros productos.
- Síndrome de reconstitución inmune

#### Reacciones adversas:

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Interacciones medicamentosas.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del tenofovir DF
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis

#### Interacciones:

Complera es un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1; por lo tanto, Complera no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales.

Las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que se producen con Complera:

- Fármacos que inducen o inhiben las enzimas CYP3A
- Fármacos que aumentan el pH gástrico
- Fármacos que afectan la función renal
- Fármacos que prolongan el intervalo QT
- Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones posiblemente significativas

**Tabla 4 Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones posiblemente significativas: puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista.**

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
---	--	--------------------

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
Antivirales contra la hepatitis C: ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir <sup>c</sup>	Los pacientes que reciban <b>COMPLERA</b> de manera concomitante con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir deben mantenerse bajo supervisión para detectar reacciones adversas asociadas con el tenofovir DF.

#### Nueva dosificación:

La dosis recomendada de complera en pacientes de 12 años o más y que pesan al menos 35 kg consiste en una tableta administrada por vía oral una vez por día con alimentos.

**Disfunción renal:** dado que complera es una combinación de dosis fijas, no debe formularse a pacientes que requieran un ajuste de la dosis, como aquellos que tienen disfunción renal moderada o grave (depuración calculada de creatinina inferior a 50 mL por minuto).

**Coadministración con rifabutina:** si se coadministra complera con rifabutina, se recomienda tomar una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día de manera concomitante con complera, junto con alimentos, durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutina.

Adicionalmente, la Sala considera que debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la información conceptuada.

#### 3.1.2.7 TRANSTEC 35 mcg/h TRANSTEC 52.5 mcg/h TRANSTEC 70 mcg/h

Expediente : 19967651/ 19967652/ 19967654  
Radicado : 2017044233 / 2017162063 / 2017044236 / 2017162062 / 2017044237 / 2017162060  
Fecha : 08/11/2017  
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

#### Composición:

- Cada parche contiene 20mg de Buprenorfina
- Cada parche contiene 30mg de Buprenorfina

- Cada parche contiene 40mg de Buprenorfina

Forma Farmacéutica: Solución Para Uso Transdérmico (Parche)

Indicaciones:

- Dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responda a los analgésicos no opioides.
- Transtec® no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

Contraindicaciones:

Transtec® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o a cualquiera de los excipientes.
  - En pacientes dependientes a los opioides y para el tratamiento de abstinencia por narcóticos.
  - Condiciones en las cuales el centro y la función respiratoria se encuentren o pudieran deteriorarse gravemente.
  - Pacientes que estén recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado dentro de las últimas dos semanas.
  - Pacientes que sufren de miastenia gravis.
  - Pacientes que sufren de delirium tremens.
  - Embarazo.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Transtec® sólo debe de usarse con precaución particular en intoxicación aguda por alcohol, en trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo cráneo encefálico, pacientes en estado de shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto y aumento en la presión intracraneal sin posibilidades de ventilación.
- La buprenorfina rara vez causa depresión respiratoria por lo que se debe tener cuidado cuando se trate a pacientes con función respiratoria deteriorada o pacientes que reciben medicamentos que puedan provocar depresión respiratoria. La buprenorfina produce menor dependencia que los agonistas opioides puros.
- En estudios con voluntarios sanos y pacientes con transtec®, las reacciones de abstinencia no se han observado. Sin embargo, después del uso a largo plazo de transtec®, los síntomas de abstinencia similares a los ocurridos con otros opiáceos no pueden ser excluidos en su totalidad. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y trastornos gastrointestinales. En los pacientes que abusen de los opioides, la sustitución con buprenorfina puede evitar los síntomas de abstinencia, lo que puede resultar en algún abuso, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes de los cuales se sospecha que tienen problemas de abuso de drogas.

La buprenorfina se metaboliza en el hígado. la intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. por lo tanto tales pacientes deben ser supervisados cuidadosamente durante el tratamiento con transtec®. como transtec® no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años, el uso de este medicamento en pacientes por debajo de esta edad no está recomendado. pacientes con fiebre / calor externo: la fiebre y la presencia de calor pueden aumentar la permeabilidad de la piel. teóricamente en tales situaciones las concentraciones séricas de buprenorfina pueden elevarse durante el tratamiento con transtec®. Por lo tanto en el tratamiento con transtec®, se debe prestar atención al aumento de la posibilidad de reacciones a los opioides en pacientes con fiebre o en aquellos con una temperatura cutánea elevada debido a otras causas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición a las resoluciones No. 2017046386, 2017046385, 2017042287 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Sean revocadas las resoluciones No. 2017046386, 2017046385, 2017042287 mediante las cuales se niegan la modificación de registros sanitarios allegadas bajo radicados No. 2017044233, 2017044236, 2017044237 para los productos Transtec 35 mcg/h, Transtec 52.5 mcg/h, Transtec 70 mcg/h.
- Sea aprobada la ampliación de la indicación: Transtec está indicado para el dolor crónico de la intensidad moderada a severa de origen oncológico o no oncológico.
- Sean aprobadas la información para prescribir versión 2.0 de 30/03/2017 basada en CCDS 10.0 de 06/06/2013 y el inserto versión 2.0 de 30/03/2017

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado ha sustentado la modificación de la indicación solicitada mediante la información allegada en el recurso de reposición, por lo tanto aprueba de la siguiente manera la modificación de la indicación:

**Buprenorfina transdérmica está indicada para el dolor crónico de intensidad moderada a severa de origen oncológico o no oncológico que no responde a analgesicos no opioides ni opioides débiles.**  
**Buprenorfina transdérmica no es adecuada para el tratamiento del dolor agudo.**

### 3.1.2.8 PEDIALYTE®30MEQ CON ZN

Expediente : 20060505  
 Radicado : 2017035905 / 2017165388  
 Fecha : 15/11/2017  
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada 10mL contienen:  
 176.8mg de Cloruro de Sodio  
 108.2mg de Citrato de Potasio Monohidratado  
 2.1mg de Gluconato de zinc  
 1.78mg de Glucosa monohidratada equivalente a 1,618g de glucosa anhidra

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Pedialyte® 30 meq con zinc está indicado para prevención temprana de la deshidratación leve por pérdida de líquidos y electrolitos. pedialyte® 30 meq contiene zinc para ayudar a reponer tempranamente el zinc eliminado durante la pérdida de electrolitos y agua

Contraindicaciones: No usar en pacientes con diarrea severa, vómito intratable, íleo adinámico, insuficiencia renal, obstrucción intestinal, perforación intestinal o deshidratación moderada a severa. Pedialyte 30 con zinc no se recomienda como única fuente de zinc.

Precauciones y advertencias: No lo consuma si el sello protector está roto. Una vez abierto el envase, consúmase el contenido dentro de las 24 horas siguientes y deséchese el sobrante. Durante el embarazo o período de lactancia consulte a su médico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009702 emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.3.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.

Nueva dosificación:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
 Carrera 10 N.º 64/28  
 PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

ACTA 01 SEGUNDA PARTE SEMNNIMB 2018  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR,  
 ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Tomar de 1 a 2 litros/día, a intervalos regulares. Se recomienda tomarlo frío para mejorar la palatabilidad y promover el reemplazo de líquidos.

Nuevo grupo etario:  
Niños mayores de 1 año y adultos.

Nuevas indicaciones:

Pedialyte® 30 mEq con zinc, está indicado para la prevención y tratamiento de la deshidratación ocasionada por sudoración profusa ante el exceso de calor, actividad física intensa en condiciones de stress ambiental e insolación, que por su composición ayuda a restaurar el equilibrio hidroelectrolítico perdido. Contiene zinc para ayudar a reponer el zinc perdido en los líquidos corporales.

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, al no sustentar con evidencia científica, la ampliación de indicaciones. La sala no niega la necesidad de reposición hidroelectrolítica en condiciones patológicas definidas con soluciones específicas en cada caso, pero no considera pertinente establecer una bebida o solución estandar para prevenir o tratar pérdida en las condiciones sugeridas ya que no cuenta con justificación clínica. Esto sería medicalizar los efectos fisiológicos normales que se presentan en la vida cotidiana para los cuales existen múltiples alternativas de manejo.

### 3.1.2.9 METADOXIL INYECTABLE 300mg/ 5 mL METADOXIL TABLETAS 500 mg

Expediente : 17351 / 17352  
Radicado : 2017099473 / 2017166852 / 2017099474 / 2017166853  
Fecha : 16/11/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición:  
Cada 5mL contiene 300mg de Metadoxina  
Cada tableta contiene 500mg de Metadoxina

Forma farmacéutica:  
Solución Inyectable  
Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en la disfunción hepática secundaria a alcoholismo agudo y crónico.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento. Se debe tener especial precaución con los enfermos de parkinson tratados con la l - dopa ya que el metadoxil puede antagonizar el efecto de este medicamento. Embarazo, lactancia. Debido a que el medicamento contiene metabisulfito de sodio puede producir reacciones alérgicas y ataques asmáticos severos en pacientes con asma.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2017013013 y 2017099474 emitidos mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.1.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de vía de administración.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones

**Nueva dosificación:**

- Una a dos ampollas al día según prescripción médica.
- Dos tabletas al día según prescripción médica

**Nueva vía de administración:**

- Vía intra-muscular o endovenosa.
- Oral

**Nueva indicación:**

Coadyuvante en la disfunción hepática secundaria a alcoholismo agudo y crónico.

**Nuevas contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo, lactancia. Se debe tener especial precaución con los enfermos de Parkinson tratados con L-Dopa ya que el Metadoxil® puede antagonizar el efecto de este medicamento.

Debido a que Metadoxil® ampolla contiene Metabisulfito de Sodio, puede producir reacciones alérgicas y ataques asmáticos severos en pacientes con asma

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aprueba las nuevas indicaciones de la siguiente manera

**Nueva indicación:**

**Coadyuvante en la disfunción hepática secundaria a alcoholismo agudo y crónico.**

**Nueva dosificación:**

- Una a dos ampollas al día según prescripción médica.
- Dos tabletas al día según prescripción médica

**Nueva vía de administración:**

- Vía intra-muscular o endovenosa.
- Oral

**Nuevas contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo, lactancia. Se debe tener especial precaución con los enfermos de Parkinson tratados con L-Dopa ya que el Metadoxil® puede antagonizar el efecto de este medicamento.**

**Debido a que Metadoxil® ampolla contiene Metabisulfito de Sodio, puede producir reacciones alérgicas y ataques asmáticos severos en pacientes con asma**  
**Contraindicado en neonatos**

**En precauciones y advertencias se debe incluir la observación del contenido de alcohol bencílico**

### **3.1.2.10 FASLODEX® 250 mg/5mL**

Expediente : 19955642  
 Radicado : 2016189501 / 2017022099 / 2017167819  
 Fecha : 17/11/2017  
 Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada jeringa pre llenada por 5 mL contiene 250mg de Fulvestrant

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado local o metastásico, con receptores de estrógeno positivos, que presenta una recidiva durante o después del tratamiento antiestrogénico adyuvante o bien una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un antiestrogénico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia y pacientes con insuficiencia hepática severa. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve,

con diátesis hemorrágicas o trombocitopenia o que reciban tratamiento anticoagulante y pacientes con antecedentes de accidentes tromboembólicos.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009966 emitido mediante Acta No. 12 numeral 3.3.9, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Información para prescribir Clave 2-2017. Fecha de preparación de la versión Noviembre de 2017.
- Inserto profesional Fuente: Doc ID-003730482 Versión 1.0, Fecha: 16 Febrero de 2017

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad:

- No tratadas previamente con terapia endocrina.
- Tratadas previamente con terapia endocrina (terapia antiestrogénica o inhibidor de aromatasa), independientemente de si su estatus posmenopáusico ocurrió en forma natural o si fue inducido artificialmente.

En combinación con palbociclib para el tratamiento de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres que recibieron terapia endocrina previa.

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la solicitud de modificación de indicación se aprueba únicamente con la siguiente información:

**Indicaciones:** Tratamiento de cáncer de seno receptor hormonal (HR) positivo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad, tratadas previamente con terapia endocrina (terapia antiestrogénica o inhibidor de aromatasa), independientemente de si su estatus posmenopáusico ocurrió en forma natural o si fue inducido artificialmente.

**En combinación con palbociclib para el tratamiento de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, receptor 2 del**

**factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres con progresión de la enfermedad que recibieron terapia endocrina previa.**

En cuanto a la solicitud de tratamiento de pacientes no tratadas previamente la sala recomienda no aprobar esta indicación por cuanto los datos de sobrevida libre de progresión dejan duda de la significancia estadística y no hay información con respecto a la calidad de vida.

En cuanto a la Información para prescribir Clave 2-2017 y el Inserto profesional el interesado debe ajustar la información a la conceptuada

## 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

### 3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

#### 3.2.1.1 EVENTITY™ 210 mg

Expediente : 20126230  
 Radicado : 2017054695 / 2017080144 / 2017133805  
 Fecha : 15/09/2017  
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

La dosis de 210 mg está contenida en 2 jeringas prellenadas. Cada jeringa prellenada contiene 105 mg de romosozumab en 1,17 mL de solución (90mg/mL) y excipientes.

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones: Eventity está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura, definido como antecedente de fractura por osteoporosis o múltiples factores de riesgo de fractura:

- Eventity reduce significativamente el riesgo de fracturas clínicas y vertebrales en 12 meses.
- Eventity incrementa de manera significativa la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, cadera total y cuello femoral a los 6 y 12 meses

Contraindicaciones:

Hipocalcemia

Eventity está contraindicado en pacientes con hipocalcemia no corregida.

Hipersensibilidad

Evenity está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad clínica conocida a romosozumab o a cualquier componente de la formulación del producto

#### Precauciones y advertencias:

##### Hipocalcemia

Se ha observado hipocalcemia transitoria en pacientes que reciben Evenity. Se debe corregir la hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con Evenity.

Supervisar a los pacientes para evaluar la presencia de signos y síntomas de hipocalcemia. Los pacientes deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

##### Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se produjeron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas en el grupo de Evenity, que incluyen angioedema, eritema multiforme y urticaria. Si ocurre una reacción alérgica anafiláctica u otra reacción alérgica clínicamente significativa, se debe empezar un tratamiento apropiado e interrumpir el uso de Evenity.

##### Osteonecrosis Mandibular

La osteonecrosis mandibular (ONM), la cual puede ocurrir de forma espontánea, se asocia generalmente con la extracción dental y/o infección local con retraso en la cicatrización y se ha reportado en pacientes que reciben Evenity.

Los pacientes de los cuales se sospecha que pueden tener o desarrollar ONM mientras reciben Evenity deben recibir atención de un odontólogo o cirujano oral. La interrupción del tratamiento con Evenity se debe considerar según la evaluación del riesgo-beneficio del individuo.

##### Fractura Femoral Atípica

Se ha informado acerca de fractura atípica por baja energía o fractura por traumatismo leve de la diáfisis femoral en pacientes que reciben Evenity. Se debe sospechar de cualquier paciente que presente dolor nuevo o inusual en el muslo, la cadera o la ingle de tener una fractura atípica y se le debe evaluar para descartar una fractura incompleta del fémur. Al paciente que presente una fractura atípica del fémur también se le debe evaluar para ver si presenta síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. La interrupción del tratamiento con Evenity se debe considerar según la evaluación del riesgo-beneficio del individuo.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas que se describen a continuación reflejan la experiencia en ensayos clínicos.

Clase de Sistemas y Órganos	Reacción Adversa	Frecuencia Según CIOMS
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Nasofaringitis	Muy Frecuente
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Hipersensibilidad <sup>a</sup> Rash Dermatitis Urticaria Angioedema Eritema multiforme	Frecuente Frecuente Poco frec Raro Raro
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Hipocalcemia <sup>b</sup>	No frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i>	Tos	Frecuente
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conector</i>	Artralgia	Muy frecuente
	Cervicalgia	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	Edema periférico	Frecuente
	Reacciones en el sitio de inyección <sup>c</sup>	Frecuente
<p>a. Ver las Contraindicaciones y las Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.</p> <p>b. Definido como calcio sérico ajustado a la albúmina que estaba por debajo del límite inferior de normalidad. Ver las Contraindicaciones y las Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.</p> <p>c. Las reacciones más frecuentes en el lugar de la inyección fueron dolor y eritema.</p>		

### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. Se ha evaluado la inmunogenicidad de romosozumab mediante un inmunoensayo de detección de anticuerpos antiromosozumab de unión. Para los pacientes en los que el inmunoensayo de detección en suero fue positivo, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

En las mujeres posmenopáusicas que recibieron dosis de Evenity de 210 mg mensualmente, la incidencia de anticuerpos antiromosozumab fue de 19,1% (758 de 3.959) para anticuerpos de unión y 0,8% (31 de 3.959) para anticuerpos neutralizantes. En todas las dosis estudiadas en mujeres posmenopáusicas, la incidencia combinada de anticuerpos de unión y anticuerpos neutralizantes fue similar a la dosis de 210 mg mensuales, respectivamente. La significancia clínica de anticuerpos asociados a terapia con romosozumab es desconocida. En los estudios clínicos no se observó ningún impacto en la eficacia y seguridad de romosozumab por la presencia de anticuerpos antiromosozumab

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción de fármacos con Evenity

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: La dosis recomendada de Evenity es de 210 mg administrados por vía subcutánea. Administrar Evenity una vez al mes por 12 meses.

Los pacientes deben estar adecuadamente suplementados con calcio y vitamina D.

Si se omite una dosis de Evenity, esta debe administrarse tan pronto como pueda reprogramarse. A partir de entonces, Evenity se puede programar cada mes desde la fecha de la última dosis

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017054695
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017054695

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario que el interesado allegue la siguiente información:

- **Presentar un análisis detallado del riesgo cardiovascular dados los resultados del estudio: Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis, publicado en The new england journal of medicine, en octubre de 2017.**
- **Ampliar la información de seguridad del estudio en hombres**
- **Allegar información de la eficacia después de los 12 meses de tratamiento en cuanto a la necesidad de continuar con otra terapia para mantener los resultados**
- **Allegar los resultados del seguimiento a dos años del estudio comparativo con teriparatide**
- **Allegar información completa relacionada con la caracterización físicoquímica biológica y molecular y datos del proceso de producción**
- **Allegar el DSUR de la molécula**
- **En cuanto al Plan de gestión de Riesgo, PGR, se solicita allegar información sobre la presentación de los riesgos potenciales de osteonecrosis mandibular y fractura femoral. Adjuntar plan de farmacovigilancia para seguimiento de población no estudiada en los enayos clínicos e incluir la información de seguridad sobre SNC**

**especialmente relacionada con la Leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al uso de otros anticuerpos monoclonales**

### 3.2.1.2 NATPARA®

Expediente : 20125953  
 Radicado : 2017050980 / 2017153054  
 Fecha : 20/10/2017  
 Interesado : Shire Colombia S.A.S  
 Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Composición:

Cada dosis contiene 25 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)  
 Cada dosis contiene 50 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)  
 Cada dosis contiene 75 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)  
 Cada dosis contiene 100 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para inyección

Indicaciones: Natpara está indicado como tratamiento adyuvante para pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico que no pueden ser controlados adecuadamente solo con el tratamiento estándar

Contraindicaciones. Natpara está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- que están recibiendo o han recibido previamente radioterapia ósea
- con procesos malignos en el esqueleto o metástasis óseas
- con un riesgo mayor de osteosarcoma al inicio, como los pacientes con enfermedad ósea de Paget o trastornos hereditarios
- con elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina específica del hueso
- con pseudohipoparatiroidismo

Precauciones y advertencias:

Cada vez que se administra Natpara a un paciente, se recomienda encarecidamente anotar el nombre y el número de lote del medicamento, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

El objetivo del tratamiento con Natpara es alcanzar una concentración de calcio sérico previo a la administración de 2,0-2,25 mmol/l y una concentración de calcio sérico después de la administración <2,55 mmol/l a las 8-12 horas.

### Vigilancia de los pacientes durante el tratamiento

Se deben monitorizar los niveles de calcio sérico previo a la administración, y en algunos casos después de la administración durante el tratamiento con Natpara. En un estudio clínico multicéntrico, los valores de calcio sérico corregido por albúmina (CCA) a las 6-10 horas después de la administración fueron en promedio 0,25 mmol/l superiores a los valores previo a la administración, con un aumento máximo observado de 0,7 mmol/l.

Puede que deban reducirse las dosis de calcio, vitamina D o Natpara si se observa hipercalcemia después de la administración, incluso si las concentraciones de calcio previas a la administración han sido aceptables.

### Hipercalcemia

Se notificó hipercalcemia en estudios clínicos con Natpara. La hipercalcemia apareció de forma frecuente durante el periodo de ajuste de la dosis, durante el cual se ajustaban las dosis de calcio oral, vitamina D activa y Natpara. La hipercalcemia se puede minimizar siguiendo la dosificación recomendada, la información de la monitorización y preguntando a los pacientes sobre cualquier síntoma de hipercalcemia. Si se produce hipercalcemia grave (>3,0 mmol o por encima del límite superior de la normalidad con síntomas), se debe considerar la hidratación y la suspensión transitoria de la administración de Natpara, calcio y vitamina D activa hasta que el calcio sérico vuelva al rango normal. A continuación, se debe considerar la reanudación de la administración de Natpara, calcio y vitamina D activa en dosis más bajas.

### Hipocalcemia

Se notificó hipocalcemia, una manifestación clínica frecuente del hipoparatiroidismo, en estudios clínicos con Natpara. La mayoría de los acontecimientos hipocalcémicos observados en los estudios clínicos fueron de carácter leve a moderado en términos de gravedad. El riesgo de hipocalcemia grave fue mayor después de la retirada de Natpara. La suspensión temporal o permanente del tratamiento con Natpara se debe acompañar con la vigilancia de los niveles séricos de calcio y del aumento de las fuentes de calcio y/o vitamina D activa exógenos según sea necesario. La hipocalcemia información sobre la monitorización y preguntando a los pacientes sobre cualquier síntoma de hipocalcemia.

### Uso concomitante con glucósidos cardíacos

La hipercalcemia por cualquier causa puede predisponer a la toxicidad por medicamentos digitálicos. En los pacientes en tratamiento con Natpara de forma conjunta con glucósidos cardíacos (como digoxina o digitoxina), se deben vigilar los niveles séricos de calcio y de glucósidos cardíacos y a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad por digitálicos.

### Enfermedad renal o hepática grave

Natpara debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad renal o hepática grave, ya que estos pacientes no han sido evaluados en estudios clínicos.

#### Uso en adultos jóvenes

Natpara debe ser utilizado con precaución en pacientes adultos jóvenes con epífisis abiertas, ya que estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de osteosarcoma.

#### Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con Natpara no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 y más años de edad para determinar si la respuesta en estos sujetos difiere de la de los sujetos más jóvenes.

#### Taquifilaxia

El efecto de Natpara de aumentar el calcio puede disminuir con el paso del tiempo en algunos pacientes. Se debe vigilar periódicamente la respuesta de la concentración de calcio sérico a la administración de Natpara para detectar este efecto y se debe considerar el diagnóstico de taquifilaxia.

Si la concentración sérica de 25-OH vitamina D es baja, un suplemento adecuado puede restablecer la respuesta del calcio sérico a Natpara.

#### Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas más frecuentes entre los pacientes tratados con Natpara fueron hipercalcemia, hipocalcemia, y sus manifestaciones clínicas asociadas, entre las que se incluyen cefalea, diarrea, vómitos, parestesia, hipoestesia e hipercalciuria. En los estudios clínicos, estas reacciones por lo general fueron de carácter leve a moderado en términos de gravedad y transitorias, y fueron controladas con ajustes de las dosis de Natpara, calcio y/o vitamina D activa.

Tabla de reacciones adversas A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas para los pacientes tratados con Natpara en el estudio controlado con placebo, clasificadas por órganos y sistemas (según la clasificación de MedDRA) y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

Sistema de Clasificación	de Órganos	de Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Trastornos de metabolismo y de la nutrición	del metabolismo y de la nutrición	hipercalcemia, hipocalcemia	hipomagnesemia <sup>†</sup> , tetania <sup>†</sup>
Trastornos psiquiátricos			ansiedad <sup>†</sup> , insomnio*
Trastornos del sistema nervioso	del sistema nervioso	cefalea <sup>*†</sup> , hipoestesia <sup>†</sup> , parestesia <sup>†</sup>	somnolencia*

Sistema de Clasificación de Órganos	de	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Trastornos cardíacos			palpitaciones* <sup>†</sup>
Trastornos vasculares			hipertensión*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			tos <sup>†</sup>
Trastornos gastrointestinales		diarrea* <sup>†</sup> , náuseas*, vómitos*	dolor en la zona superior del abdomen*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	y	artralgia*, espasmos musculares <sup>†</sup>	sacudidas musculares <sup>†</sup> , dolor musculoesquelético <sup>†</sup> , mialgia <sup>†</sup> , cervicalgia <sup>†</sup> , dolor en extremidades
Trastornos renales y urinarios			hipercalcemia <sup>†</sup> , polaquiuria <sup>†</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	y de		astenia*, dolor torácico <sup>†</sup> , fatiga, reacciones en el lugar de la inyección, sed*
Exploraciones complementarias			positivo para anticuerpos anti hormona idea, 25-hidroxicolecalciferol disminuido en sangre <sup>†</sup> , vitamina D disminuida

\*Signos y síntomas potencialmente asociados con hipercalcemia observados en los estudios clínicos.

<sup>†</sup>Signos y síntomas potencialmente asociados con hipocalcemia observados en los estudios clínicos.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipercalcemia e hipocalcemia fueron observadas de forma frecuente durante el periodo de ajuste de la dosis. El riesgo de hipocalcemia grave fue mayor después de la retirada de Natpara.

### Reacciones en el lugar de la inyección

En el estudio controlado con placebo, el 9,5% (8/84) de los pacientes tratados con Natpara y el 15% (6/40) de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción en el lugar de la inyección, todas fueron leves o moderadas en términos de gravedad.

### Inmunogenicidad

En consonancia con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos con péptidos, la administración de Natpara puede desencadenar el desarrollo de anticuerpos. En el estudio controlado con placebo en adultos con hipoparatiroidismo, la incidencia de anticuerpos anti hormona paratiroidea (PTH) fue del 8,8% (3/34) y del 5,9% (1/17) en los pacientes que recibieron la administración subcutánea de 50 a 100 microgramos de Natpara o placebo una vez al día durante 24 semanas, respectivamente.

En todos los estudios clínicos en pacientes con hipoparatiroidismo después del tratamiento con Natpara durante un máximo de 4 años, la tasa de incidencia de inmunogenicidad fue de 17/87 (19,5%), y no pareció aumentar con el tiempo. Estos 17 pacientes tenían una concentración baja de anticuerpos anti PTH, y, en 3 de ellos, los anticuerpos se negativizaron posteriormente. La naturaleza aparentemente transitoria de los anticuerpos a la PTH probablemente se deba a la baja concentración. Tres de estos pacientes tenían anticuerpos con actividad neutralizante; estos pacientes mantuvieron una respuesta clínica sin evidencia de reacciones adversas relacionadas con la inmunidad.

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

**Interacciones:** Los efectos inotrópicos de los glucósidos cardíacos se ven afectados por los niveles séricos de calcio. La administración conjunta de Natpara y glucósidos cardíacos (por ej. digoxina o digitoxina) puede predisponer a los pacientes a toxicidad por digitálicos si se desarrolla hipercalcemia. No se han realizado estudios de interacción farmacológica con glucósidos cardíacos y Natpara.

Para todos los medicamentos que afectan los niveles de calcio sérico (por ejemplo, litio, tiazidas), se deben monitorizar dichos niveles en los pacientes.

La administración conjunta de ácido alendrónico con Natpara puede producir una reducción en el efecto economizador de calcio, que puede interferir con la normalización del calcio sérico. No se recomienda el uso concomitante de Natpara con bifosfonatos.

Natpara es una proteína que no se metaboliza ni inhibe las enzimas microsomales hepáticas metabolizadoras de fármacos (por ejemplo, las isoenzimas del citocromo P450). Natpara no se une a proteínas y tiene un bajo volumen de distribución

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

## Generales

El tratamiento debe ser supervisado por un médico u otro profesional sanitario cualificado con experiencia en el manejo de pacientes con hipoparatiroidismo.

El objetivo del tratamiento con Natpara es lograr el control calcémico y reducir los síntomas (ver también sección 4.4). La optimización de los parámetros del metabolismo fosfo-cálcico debe estar en línea con las directrices terapéuticas actuales para el tratamiento del hipoparatiroidismo.

Antes del inicio y durante el tratamiento con Natpara:

- Confirmar que los depósitos de 25-OH vitamina D son suficientes.
- Confirmar que el valor de magnesio sérico está dentro del rango de referencia.

## Posología

### Inicio de la administración de Natpara

1. Iniciar el tratamiento con 50 microgramos una vez al día en forma de inyección subcutánea en el muslo (alternando el muslo cada día). Se puede considerar una dosis inicial de 25 microgramos si el calcio sérico previo a la administración es  $>2,25$  mmol/l.
2. En pacientes que toman vitamina D activa, se debe disminuir la dosis de vitamina D activa en un 50% si el calcio sérico previo a la administración supera 1,87 mmol/l.
3. En pacientes que toman suplementos de calcio, mantener la dosis de dichos suplementos.
4. Medir la concentración sérica de calcio previo a la administración dentro de los 2 a 5 días. Si el valor del calcio sérico previo a la administración es inferior a 1,87 mmol/l o superior a 2,55 mmol/l, se debe repetir la medición al día siguiente.
5. Ajustar la dosis de vitamina D activa, de suplemento de calcio o de ambas en función del valor del calcio sérico y de la valoración clínica (es decir, los signos y síntomas de hipocalcemia o hipercalcemia). A continuación se indican los ajustes sugeridos de Natpara, vitamina D activa y suplemento de calcio en función de los niveles séricos de calcio:

Calcio sérico previo a la administración	Ajustar primero	Ajustar segundo	Ajustar tercero
	Natpara	Formas de vitamina D activa	Suplemento de calcio
<b>Por encima</b> del límite superior de normalidad (LSN) (2,55 mmol/l)*	Considerar la reducción o la suspensión de Natpara y volver a evaluar mediante la medición del calcio sérico	Disminuir o suspender**	Disminuir

Calcio sérico previo a la administración	Ajustar primero	Ajustar segundo	Ajustar tercero
	Natpara	Formas de vitamina D activa	Suplemento de calcio
Mayor que 2,25 mmol/l <b>y por debajo</b> del límite superior de normalidad (2,55 mmol/l)*	Considerar reducción	Disminuir o suspender**	No modificar ni disminuir si ya se ha suspendido la vitamina D activa antes de este paso de ajuste de la dosis
Menor o igual que 2,25 mmol/l <b>y por encima de 2 mmol/l</b>	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Menor que 2 mmol/l	Considerar un aumento tras un mínimo de 2-4 semanas con una dosis estable	Aumentar	Aumentar

\*El valor del LSN puede variar según el laboratorio  
 \*\*Suspender en los pacientes que reciben la dosis más baja disponible

6. Repetir los pasos 4 y 5 hasta que la concentración objetivo de calcio sérico previo a la administración esté en el rango de 2,0-2,25 mmol/l, se haya suspendido la vitamina D activa y el suplemento de calcio sea suficiente para satisfacer los requisitos diarios

Ajustes de la dosis de Natpara tras el periodo de inicio

Se debe monitorizar la concentración de calcio sérico durante la determinación de dosis.

La dosis de Natpara puede ajustarse en incrementos de 25 microgramos aproximadamente cada 2 a 4 semanas, hasta una dosis diaria máxima de 100 microgramos. El ajuste decreciente a un mínimo de 25 microgramos puede producirse en cualquier momento.

Se recomienda medir el calcio sérico corregido por albúmina entre 8-12 horas después de la administración de Natpara. Si el nivel de calcio sérico después de la administración es >LSN, se deben reducir primero los suplementos de vitamina D activa y de calcio y monitorizar el progreso. Se deben repetir las mediciones de calcio sérico previo y posterior a la administración y se debe confirmar que los valores estén dentro de un rango aceptable antes de considerar un ajuste a una dosis mayor de Natpara. Si el calcio sérico después de la administración permanece en un valor >LSN, se debe reducir más o suspender el suplemento de calcio por vía oral (ver también la tabla de ajustes en Inicio de la administración de Natpara).

Con cualquier dosis de Natpara, si el calcio sérico corregido por albúmina después de la administración supera el LSN y se ha suspendido toda administración de vitamina D activa y de calcio por vía oral, o si hay síntomas que sugieren hipercalcemia, se debe reducir la dosis de Natpara.

#### Omisión de dosis

En caso de omitirse una dosis, se debe administrar Natpara tan pronto como sea razonablemente posible y se deben administrar suplementos exógenos adicionales de calcio y/o vitamina D activa en función de los síntomas de hipocalcemia.

#### Interrupción o suspensión del tratamiento

La interrupción o suspensión abrupta de Natpara puede provocar hipocalcemia grave. La suspensión temporal o permanente del tratamiento con Natpara se debe acompañar con la vigilancia de los niveles séricos de calcio y con el ajuste, cuando sea necesario, de calcio y/o vitamina D activa exógenos.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

**Insuficiencia renal** No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 80 ml/min). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave.

**Insuficiencia hepática** No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación total de 7 a 9 en la escala de Child-Pugh). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### Población pediátrica

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

#### Forma de administración

Natpara es adecuado para que el paciente se lo autoadministre. Los pacientes deben ser entrenados por los profesionales sanitarios en el uso de una técnica de inyección adecuada, en particular durante el uso inicial. Cada dosis se debe administrar mediante una inyección subcutánea una vez por día, alternando los muslos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración y para utilizar la pluma inyectora, ver la sección 6.6 y las instrucciones incluidas en el prospecto. Natpara no debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

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. 2017009991 emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.1.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión V1 Abril 2017.
- Información para prescribir versión V1 Abril 2017
- Plan de gestión del riesgo V1 para Colombia Based on EU RMP template dated 10 Apr 2013
- Inclusión en el Listado de Medicamentos vitales no disponibles

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento del acta 14 de 2017 numeral 3.1.1.5, por lo tanto se recomienda aprobar con la siguiente información:

**Composición:**

Cada dosis contiene 25 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)

Cada dosis contiene 50 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)

Cada dosis contiene 75 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)

Cada dosis contiene 100 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)

**Forma farmacéutica:** Polvo Liofilizado para inyección

**Indicaciones:** Está indicado como tratamiento adyuvante para pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico que no pueden ser controlados adecuadamente con el tratamiento estándar (Calcio y vitamina D)

**Contraindicaciones:** Natpara está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- que están recibiendo o han recibido previamente radioterapia ósea
- con procesos malignos en el esqueleto o metástasis óseas
- con un riesgo mayor de osteosarcoma al inicio, como los pacientes con enfermedad ósea de Paget o trastornos hereditarios
- con elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina específica del hueso
- con pseudohipoparatiroidismo

### Precauciones y advertencias:

Cada vez que se administra Natpara a un paciente, se recomienda encarecidamente anotar el nombre y el número de lote del medicamento, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

El objetivo del tratamiento con Natpara es alcanzar una concentración de calcio sérico previo a la administración de 2,0-2,25 mmol/l y una concentración de calcio sérico después de la administración <2,55 mmol/l a las 8-12 horas.

### Vigilancia de los pacientes durante el tratamiento

Se deben monitorizar los niveles de calcio sérico previo a la administración, y en algunos casos después de la administración durante el tratamiento con Natpara. En un estudio clínico multicéntrico, los valores de calcio sérico corregido por albúmina (CCA) a las 6-10 horas después de la administración fueron en promedio 0,25 mmol/l superiores a los valores previo a la administración, con un aumento máximo observado de 0,7 mmol/l.

Puede que deban reducirse las dosis de calcio, vitamina D o Natpara si se observa hipercalcemia después de la administración, incluso si las concentraciones de calcio previas a la administración han sido aceptables.

### Hipercalcemia

Se notificó hipercalcemia en estudios clínicos con Natpara. La hipercalcemia apareció de forma frecuente durante el periodo de ajuste de la dosis, durante el cual se ajustaban las dosis de calcio oral, vitamina D activa y Natpara. La hipercalcemia se puede minimizar siguiendo la dosificación recomendada, la información de la monitorización y preguntando a los pacientes sobre cualquier síntoma de hipercalcemia. Si se produce hipercalcemia grave (>3,0 mmol o por encima del límite superior de la normalidad con síntomas), se debe considerar la hidratación y la suspensión transitoria de la administración de Natpara, calcio y vitamina D activa hasta que el calcio sérico vuelva al rango normal. A continuación, se debe considerar la reanudación de la administración de Natpara, calcio y vitamina D activa en dosis más bajas.

### Hipocalcemia

Se notificó hipocalcemia, una manifestación clínica frecuente del hipoparatiroidismo, en estudios clínicos con Natpara. La mayoría de los acontecimientos hipocalcémicos observados en los estudios clínicos fueron de carácter leve a moderado en términos de gravedad. El riesgo de hipocalcemia grave fue mayor después de la retirada de Natpara. La suspensión temporal o permanente del tratamiento con Natpara se debe acompañar con la vigilancia de los niveles séricos de calcio y del aumento de las fuentes de calcio y/o vitamina D

activa exógenos según sea necesario. La hipocalcemia información sobre la monitorización y preguntando a los pacientes sobre cualquier síntoma de hipocalcemia.

#### Uso concomitante con glucósidos cardíacos

La hipercalcemia por cualquier causa puede predisponer a la toxicidad por medicamentos digitálicos. En los pacientes en tratamiento con Natpara de forma conjunta con glucósidos cardíacos (como digoxina o digitoxina), se deben vigilar los niveles séricos de calcio y de glucósidos cardíacos y a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad por digitálicos.

#### Enfermedad renal o hepática grave

Natpara debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad renal o hepática grave, ya que estos pacientes no han sido evaluados en estudios clínicos.

#### Uso en adultos jóvenes

Natpara debe ser utilizado con precaución en pacientes adultos jóvenes con epíffisis abiertas, ya que estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de osteosarcoma.

#### Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con Natpara no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 y más años de edad para determinar si la respuesta en estos sujetos difiere de la de los sujetos más jóvenes.

#### Taquifilaxia

El efecto de Natpara de aumentar el calcio puede disminuir con el paso del tiempo en algunos pacientes. Se debe vigilar periódicamente la respuesta de la concentración de calcio sérico a la administración de Natpara para detectar este efecto y se debe considerar el diagnóstico de taquifilaxia.

Si la concentración sérica de 25-OH vitamina D es baja, un suplemento adecuado puede restablecer la respuesta del calcio sérico a Natpara.

#### Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas más frecuentes entre los pacientes tratados con Natpara fueron hipercalcemia, hipocalcemia, y sus manifestaciones clínicas asociadas, entre las que se incluyen cefalea, diarrea, vómitos, parestesia, hipoestesia e hipercalciuria. En los estudios clínicos, estas reacciones por lo general fueron de carácter leve a moderado en términos de gravedad y transitorias, y fueron controladas con ajustes de las dosis de Natpara, calcio y/o vitamina D activa.

Tabla de reacciones adversas A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas para los pacientes tratados con Natpara en el estudio controlado con placebo, clasificadas por órganos y sistemas (según la clasificación de MedDRA) y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipercalcemia, hipocalcemia	hipomagnesemia <sup>†</sup> , tetania <sup>†</sup>
Trastornos psiquiátricos		ansiedad <sup>†</sup> , insomnio*
Trastornos del sistema nervioso	cefalea <sup>*,†</sup> , hipoestesia <sup>†</sup> , parestesia <sup>†</sup>	somnolencia*
Trastornos cardíacos		palpitaciones <sup>*,†</sup>
Trastornos vasculares		hipertensión*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos <sup>†</sup>
Trastornos gastrointestinales	diarrea <sup>*,†</sup> , náuseas*, vómitos*	dolor en la zona superior del abdomen*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia*, espasmos musculares <sup>†</sup>	sacudidas musculares <sup>†</sup> , dolor musculoesquelético <sup>†</sup> , mialgia <sup>†</sup> , cervicalgia <sup>†</sup> , dolor en extremidades
Trastornos renales y urinarios		hipercalciuria <sup>†</sup> , polaquiuria <sup>†</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia*, dolor torácico <sup>†</sup> , fatiga, reacciones en el lugar de la inyección, sed*
Exploraciones complementarias		positivo para anticuerpos anti hormona idea, 25-hidroxicolecalciferol disminuido en sangre <sup>†</sup> , vitamina D disminuida

\*Signos y síntomas potencialmente asociados con hipercalcemia observados en los estudios clínicos.

†Signos y síntomas potencialmente asociados con hipocalcemia observados en los estudios clínicos.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipercalcemia e hipocalcemia fueron observadas de forma frecuente durante el periodo de ajuste de la dosis. El riesgo de hipocalcemia grave fue mayor después de la retirada de Natpara.

#### Reacciones en el lugar de la inyección

En el estudio controlado con placebo, el 9,5% (8/84) de los pacientes tratados con Natpara y el 15% (6/40) de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción en el lugar de la inyección, todas fueron leves o moderadas en términos de gravedad.

#### Inmunogenicidad

En consonancia con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos con péptidos, la administración de Natpara puede desencadenar el desarrollo de anticuerpos. En el estudio controlado con placebo en adultos con hipoparatiroidismo, la incidencia de anticuerpos anti hormona paratiroidea (PTH) fue del 8,8% (3/34) y del 5,9% (1/17) en los pacientes que recibieron la administración subcutánea de 50 a 100 microgramos de Natpara o placebo una vez al día durante 24 semanas, respectivamente.

En todos los estudios clínicos en pacientes con hipoparatiroidismo después del tratamiento con Natpara durante un máximo de 4 años, la tasa de incidencia de inmunogenicidad fue de 17/87 (19,5%), y no pareció aumentar con el tiempo. Estos 17 pacientes tenían una concentración baja de anticuerpos anti PTH, y, en 3 de ellos, los anticuerpos se negativizaron posteriormente. La naturaleza aparentemente transitoria de los anticuerpos a la PTH probablemente se deba a la baja concentración. Tres de estos pacientes tenían anticuerpos con actividad neutralizante; estos pacientes mantuvieron una respuesta clínica sin evidencia de reacciones adversas relacionadas con la inmunidad.

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

**Interacciones:** Los efectos inotrópicos de los glucósidos cardíacos se ven afectados por los niveles séricos de calcio. La administración conjunta de Natpara y glucósidos cardíacos (por ej. digoxina o digitoxina) puede predisponer a los pacientes a toxicidad por digitálicos si se desarrolla hipercalcemia. No se han realizado estudios de interacción farmacológica con glucósidos cardíacos y Natpara.

Para todos los medicamentos que afectan los niveles de calcio sérico (por ejemplo, litio, tiazidas), se deben monitorizar dichos niveles en los pacientes.

La administración conjunta de ácido alendrónico con Natpara puede producir una reducción en el efecto economizador de calcio, que puede interferir con la normalización del calcio sérico. No se recomienda el uso concomitante de Natpara con bifosfonatos.

Natpara es una proteína que no se metaboliza ni inhibe las enzimas microsomales hepáticas metabolizadoras de fármacos (por ejemplo, las isoenzimas del citocromo P450). Natpara no se une a proteínas y tiene un bajo volumen de distribución

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:  
Generales

El tratamiento debe ser supervisado por un médico u otro profesional sanitario cualificado con experiencia en el manejo de pacientes con hipoparatiroidismo.

El objetivo del tratamiento con Natpara es lograr el control calcémico y reducir los síntomas (ver también sección 4.4). La optimización de los parámetros del metabolismo fosfo-cálcico debe estar en línea con las directrices terapéuticas actuales para el tratamiento del hipoparatiroidismo.

Antes del inicio y durante el tratamiento con Natpara:

- Confirmar que los depósitos de 25-OH vitamina D son suficientes.
- Confirmar que el valor de magnesio sérico está dentro del rango de referencia.

Posología

Inicio de la administración de Natpara

1. Iniciar el tratamiento con 50 microgramos una vez al día en forma de inyección subcutánea en el muslo (alternando el muslo cada día). Se puede considerar una dosis inicial de 25 microgramos si el calcio sérico previo a la administración es  $>2,25$  mmol/l.
2. En pacientes que toman vitamina D activa, se debe disminuir la dosis de vitamina D activa en un 50% si el calcio sérico previo a la administración supera 1,87 mmol/l.
3. En pacientes que toman suplementos de calcio, mantener la dosis de dichos suplementos.
4. Medir la concentración sérica de calcio previo a la administración dentro de los 2 a 5 días. Si el valor del calcio sérico previo a la administración es inferior a 1,87 mmol/l o superior a 2,55 mmol/l, se debe repetir la medición al día siguiente.
5. Ajustar la dosis de vitamina D activa, de suplemento de calcio o de ambas en función del valor del calcio sérico y de la valoración clínica (es decir, los signos y síntomas de hipocalcemia o hipercalcemia). A continuación se indican los ajustes

sugeridos de Natpara, vitamina D activa y suplemento de calcio en función de los niveles séricos de calcio:

	Ajustar primero	Ajustar segundo	Ajustar tercero
Calcio sérico previo a la administración	Natpara	Formas de vitamina D activa	Suplemento de calcio
Por encima del límite superior de normalidad (LSN) (2,55 mmol/l)*	Considerar la reducción o la suspensión de Natpara y volver a evaluar mediante la medición del calcio sérico	Disminuir o suspender**	Disminuir
Mayor que 2,25 mmol/l y por debajo del límite superior de normalidad (2,55 mmol/l)*	Considerar reducción	Disminuir o suspender**	No modificar ni disminuir si ya se ha suspendido la vitamina D activa antes de este paso de ajuste de la dosis
Menor o igual que 2,25 mmol/l y por encima de 2 mmol/l	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Menor que 2 mmol/l	Considerar un aumento tras un mínimo de 2-4 semanas con una dosis estable	Aumentar	Aumentar

\*El valor del LSN puede variar según el laboratorio  
 \*\*Suspender en los pacientes que reciben la dosis más baja disponible

6. Repetir los pasos 4 y 5 hasta que la concentración objetivo de calcio sérico previo a la administración esté en el rango de 2,0-2,25 mmol/l, se haya suspendido la vitamina D activa y el suplemento de calcio sea suficiente para satisfacer los requisitos diarios

**Ajustes de la dosis de Natpara tras el periodo de inicio**

Se debe monitorizar la concentración de calcio sérico durante la determinación de dosis.

La dosis de Natpara puede ajustarse en incrementos de 25 microgramos aproximadamente cada 2 a 4 semanas, hasta una dosis diaria máxima de 100 microgramos. El ajuste decreciente a un mínimo de 25 microgramos puede producirse en cualquier momento.

Se recomienda medir el calcio sérico corregido por albúmina entre 8-12 horas después de la administración de Natpara. Si el nivel de calcio sérico después de la administración es  $>LSN$ , se deben reducir primero los suplementos de vitamina D activa y de calcio y monitorizar el progreso. Se deben repetir las mediciones de calcio sérico previo y posterior a la administración y se debe confirmar que los valores estén dentro de un rango aceptable antes de considerar un ajuste a una dosis mayor de Natpara. Si el calcio sérico después de la administración permanece en un valor  $>LSN$ , se debe reducir más o suspender el suplemento de calcio por vía oral (ver también la tabla de ajustes en Inicio de la administración de Natpara).

Con cualquier dosis de Natpara, si el calcio sérico corregido por albúmina después de la administración supera el LSN y se ha suspendido toda administración de vitamina D activa y de calcio por vía oral, o si hay síntomas que sugieren hipercalcemia, se debe reducir la dosis de Natpara.

#### Omisión de dosis

En caso de omitirse una dosis, se debe administrar Natpara tan pronto como sea razonablemente posible y se deben administrar suplementos exógenos adicionales de calcio y/o vitamina D activa en función de los síntomas de hipocalcemia.

#### Interrupción o suspensión del tratamiento

La interrupción o suspensión abrupta de Natpara puede provocar hipocalcemia grave. La suspensión temporal o permanente del tratamiento con Natpara se debe acompañar con la vigilancia de los niveles séricos de calcio y con el ajuste, cuando sea necesario, de calcio y/o vitamina D activa exógenos.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

**Insuficiencia renal** No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 80 ml/min). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave.

**Insuficiencia hepática** No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación total de 7 a 9 en la escala de Child-Pugh). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### Población pediátrica

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

### Forma de administración

Natpara es adecuado para que el paciente se lo autoadministre. Los pacientes deber ser entrenados por los profesionales sanitarios en el uso de una técnica de inyección adecuada, en particular durante el uso inicial. Cada dosis se debe administrar mediante una inyección subcutánea una vez por día, alternando los muslos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración y para utilizar la pluma inyectora, ver la sección 6.6 y las instrucciones incluidas en el prospecto. Natpara no debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Normas farmacológicas: 8.2.6.0.N10

- Hormona paratiroidea (ADNr) 25 microgramos Polvo Liofilizado para inyección
- Hormona paratiroidea (ADNr) 50 microgramos Polvo Liofilizado para inyección
- Hormona paratiroidea (ADNr) 75 microgramos Polvo Liofilizado para inyección
- Hormona paratiroidea (ADNr) 100 microgramos Polvo Liofilizado para inyección

En cuanto al Inserto y la información para prescribir debe ajustarse a la información aprobada

Plan de gestión del riesgo V1 para Colombia Based on EU RMP template dated 10 Apr 2013 se recomienda aprobar

- Inclusión en el Listado de Medicamentos vitales no disponibles

Se aprueba la inclusión en el Listado de Medicamentos vitales no disponibles del medicamento de la referencia

- Hormona paratiroidea (ADNr) 25 microgramos Polvo Liofilizado para inyección
- Hormona paratiroidea (ADNr) 50 microgramos Polvo Liofilizado para inyección

- **Hormona paratiroidea (ADNr) 75 microgramos Polvo Liofilizado para inyección**
- **Hormona paratiroidea (ADNr) 100 microgramos Polvo Liofilizado para inyección**

### 3.2.1.3 OZEMPIC®

Expediente : 20125116  
 Radicado : 2017041330 / 2017161059  
 Fecha : 03/11/2017  
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S  
 Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 1.34mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Ozempic® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Ozempic® está indicado para prevenir eventos cardiovasculares en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y en alto riesgo cardiovascular, como complemento al tratamiento estándar para los factores de riesgo cardiovascular.

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso

Ozempic® no ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar a reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe considerar al tratar pacientes con función renal alterada ya que las náuseas, vómito y diarrea pueden producir deshidratación y esto podría causar deterioro de la función renal.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Ozempic®; en caso de que se confirme la pancreatitis, no se debe reiniciar el tratamiento con Ozempic®. Se debe tener precaución con pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

### Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con Ozempic®.

### Retinopatía diabética

La mejoría rápida en el control glucémico se ha asociado a un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía diabética. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben ser monitoreados de conformidad con las guías clínicas locales.

### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Hipoglucemia

No se observó ningún episodio de hipoglucemia severa cuando se administró Ozempic® en monoterapia. Se observó hipoglucemia severa principalmente al administrarse Ozempic® con una sulfonilurea (1.2 % de sujetos, 0.03 eventos / paciente-años) o una insulina (1.5 % de sujetos, 0.02 eventos / paciente-años). Se observaron pocos episodios (0.1% de sujetos, 0.001 eventos / paciente-años) con Ozempic® en combinación con antidiabéticos orales diferentes a las sulfonilureas.

### Reacciones adversas gastrointestinales

Las náuseas se produjeron en un 17.0 % y un 19.9 % de los pacientes que recibieron Ozempic® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, la diarrea en un 12.2 % y un 13.3 %, y el vómito en un 6.4 % y un 8.4 %. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración. Las reacciones provocaron la suspensión

del tratamiento en un 3.9 % y un 5.9 % de los sujetos. Las reacciones se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

#### Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que se incluyeron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con alto riesgo cardiovascular, las complicaciones por retinopatía diabética fueron un criterio de valoración compuesto validado. En este estudio, los eventos de complicaciones por retinopatía diabética se presentaron en más pacientes tratados con Ozempic® (3.0 %), en comparación con placebo (1.8 %). Más del 80 % de los pacientes con un evento de complicaciones por retinopatía diabética tenía antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio. En los pacientes sin antecedentes de retinopatía diabética, el número de eventos fue similar para Ozempic® y placebo.

En estudios clínicos de hasta 1 año, en el que participaron 4,807 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las reacciones adversas por retinopatía diabética se notificaron en proporciones similares de sujetos tratados con Ozempic® (1.7 %) y con comparadores (2.0 %).

#### Suspensión debido a una reacción adversa

La incidencia de discontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue del 8.7 % para pacientes tratados con Ozempic® 1 mg. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación fueron gastrointestinales.

#### Interacciones:

Se ha demostrado en los estudios in vitro que semaglutida tiene un muy bajo potencial de inhibir o inducir las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de fármacos.

El retraso de vaciamiento gástrico con semaglutida puede influenciar en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. El efecto potencial de semaglutida sobre la absorción de los medicamentos coadministrados por vía oral se evaluó en estudios, en exposición en estado estable de semaglutida 1 mg.

No se observó ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante con semaglutida con base en medicamentos evaluados. Por consiguiente, no se requiere ningún ajuste de la dosis al co-administrarse con semaglutida.

#### Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales, pues cuando se co-administró con una combinación de anticonceptivos orales (etinilestradiol 0.03 mg / levonorgestrel 0.15 mg), semaglutida no modificó la exposición general de etinilestradiol y levonorgestrel a un grado clínicamente relevante. La exposición de

etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20 % para levonorgestrel en estado estable. La  $C_{máx}$  no se vio afectada para ninguno de los componentes.

#### Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras una sola dosis de atorvastatina 40 mg. La  $C_{máx}$  de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante

#### Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la  $C_{máx}$  de digoxina luego de una sola dosis de digoxina 0.5 mg.

#### Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la  $C_{máx}$  de metformina tras la dosis de 500 mg dos veces al día por 3.5 días.

#### Warfarina

Semaglutida no modificó la exposición general o la  $C_{máx}$  de R-warfarina y S-warfarina luego de una sola dosis de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina según las mediciones del índice internacional normalizado no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Vía de administración: SC- Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

#### Posología

La dosis inicial de Ozempic® es de 0.25 mg una vez por semana. Luego de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez por semana, la dosis puede ser incrementada a 1 mg una vez por semana para un mejor control glucémico.

La dosis de 0.25 mg de Ozempic® no es una dosis terapéutica.

Ozempic® se puede administrar como monoterapia o como tratamiento combinado con uno o más medicamentos antidiabéticos

Cuando Ozempic® se adiciona a un tratamiento con metformina o tiazolidinediona, no es necesario modificar la dosis de metformina o tiazolidinediona.

Cuando se adiciona Ozempic® a un tratamiento con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia

El uso de Ozempic® no requiere un auto-monitoreo de los niveles de glucosa en sangre. Se puede realizar un auto-monitoreo cuando se administra Ozempic® en

combinación con una sulfonilurea o insulina para permitir el ajuste de la dosis de estos medicamentos.

**Poblaciones especiales**

Adultos mayores ( $\geq 65$  años)

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

**Género**

No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.

**Raza y etnia**

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

**Pacientes con insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

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. 2017010516 emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.1.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto profesional basado en CCDS versión 1.0

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria a todos los requerimientos del plan de gestión de riesgos y recomienda aprobar el producto de la referencia, sin embargo en cuanto a la indicación propuesta sobre la prevención de eventos cardiovasculares en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y en alto riesgo cardiovascular, como complemento al tratamiento estándar para los factores de riesgo cardiovascular no se recomienda por cuanto la evidencia presentada no es suficiente para soportar el balance beneficio riesgo de la

misma. Dado lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL contiene 1.34mg de Semaglutida

**Forma farmacéutica:** Solución para inyección

**Indicaciones:** Está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina

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

**Precauciones y advertencias:** Advertencias y precauciones de uso Ozempic® no ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

#### Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar a reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe considerar al tratar pacientes con función renal alterada ya que las náuseas, vómito y diarrea pueden producir deshidratación y esto podría causar deterioro de la función renal.

#### Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Ozempic®; en caso de que se confirme la pancreatitis, no se debe reiniciar el tratamiento con Ozempic®. Se debe tener precaución con pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

#### Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con Ozempic®.

### Retinopatía diabética

La mejoría rápida en el control glucémico se ha asociado a un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía diabética. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben ser monitoreados de conformidad con las guías clínicas locales.

### Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Hipoglucemia

No se observó ningún episodio de hipoglucemia severa cuando se administró Ozempic® en monoterapia. Se observó hipoglucemia severa principalmente al administrarse Ozempic® con una sulfonilurea (1.2 % de sujetos, 0.03 eventos / paciente-años) o una insulina (1.5 % de sujetos, 0.02 eventos / paciente-años). Se observaron pocos episodios (0.1% de sujetos, 0.001 eventos / paciente-años) con Ozempic® en combinación con antidiabéticos orales diferentes a las sulfonilureas.

#### Reacciones adversas gastrointestinales

Las náuseas se produjeron en un 17.0 % y un 19.9 % de los pacientes que recibieron Ozempic® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, la diarrea en un 12.2 % y un 13.3 %, y el vómito en un 6.4 % y un 8.4 %. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración. Las reacciones provocaron la suspensión del tratamiento en un 3.9 % y un 5.9 % de los sujetos. Las reacciones se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

#### Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que se incluyeron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con alto riesgo cardiovascular, las complicaciones por retinopatía diabética fueron un criterio de valoración compuesto validado. En este estudio, los eventos de complicaciones por retinopatía diabética se presentaron en más pacientes tratados con Ozempic® (3.0 %), en comparación con placebo (1.8 %). Más del 80 % de los pacientes con un evento de complicaciones por retinopatía diabética tenía antecedentes de retinopatía diabética al inicio del

estudio. En los pacientes sin antecedentes de retinopatía diabética, el número de eventos fue similar para Ozempic® y placebo.

En estudios clínicos de hasta 1 año, en el que participaron 4,807 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las reacciones adversas por retinopatía diabética se notificaron en proporciones similares de sujetos tratados con Ozempic® (1.7 %) y con comparadores (2.0 %).

#### Suspensión debido a una reacción adversa

La incidencia de discontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue del 8.7 % para pacientes tratados con Ozempic® 1 mg. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación fueron gastrointestinales.

**Interacciones:** Se ha demostrado en los estudios in vitro que semaglutida tiene un muy bajo potencial de inhibir o inducir las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de fármacos.

El retraso de vaciamiento gástrico con semaglutida puede influenciar en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. El efecto potencial de semaglutida sobre la absorción de los medicamentos coadministrados por vía oral se evaluó en estudios, en exposición en estado estable de semaglutida 1 mg.

No se observó ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante con semaglutida con base en medicamentos evaluados. Por consiguiente, no se requiere ningún ajuste de la dosis al co-administrarse con semaglutida.

#### Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales, pues cuando se co-administró con una combinación de anticonceptivos orales (etinilestradiol 0.03 mg / levonorgestrel 0.15 mg), semaglutida no modificó la exposición general de etinilestradiol y levonorgestrel a un grado clínicamente relevante. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20 % para levonorgestrel en estado estable. La  $C_{máx}$  no se vio afectada para ninguno de los componentes.

#### Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras una sola dosis de atorvastatina 40 mg. La  $C_{máx}$  de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante

#### Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la  $C_{máx}$  de digoxina luego de una sola dosis de digoxina 0.5 mg.

### **Metformina**

**Semaglutida no modificó la exposición general o la  $C_{máx}$  de metformina tras la dosis de 500 mg dos veces al día por 3.5 días.**

### **Warfarina**

**Semaglutida no modificó la exposición general o la  $C_{máx}$  de R-warfarina y S-warfarina luego de una sola dosis de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina según las mediciones del índice internacional normalizado no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.**

**Vía de administración: SC- Subcutánea**

**Dosificación y Grupo etario:**

### **Posología**

**La dosis inicial de Ozempic® es de 0.25 mg una vez por semana. Luego de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez por semana, la dosis puede ser incrementada a 1 mg una vez por semana para un mejor control glucémico.**

**La dosis de 0.25 mg de Ozempic® no es una dosis terapéutica.**

**Ozempic® se puede administrar como monoterapia o como tratamiento combinado con uno o más medicamentos antidiabéticos**

**Cuando Ozempic® se adiciona a un tratamiento con metformina o tiazolidinediona, no es necesario modificar la dosis de metformina o tiazolidinediona.**

**Cuando se adiciona Ozempic® a un tratamiento con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia**

**El uso de Ozempic® no requiere un auto-monitoreo de los niveles de glucosa en sangre. Se puede realizar un auto-monitoreo cuando se administra Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o insulina para permitir el ajuste de la dosis de estos medicamentos.**

### **Poblaciones especiales**

**Adultos mayores ( $\geq 65$  años)**

**No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.**

### **Género**

**No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.**

**Raza y etnia**

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

**Pacientes con insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

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

**Norma farmacológica 8.2.3.0.N10**

**Semaglutida solución inyectable 1.34mg/1mL**

En cuanto al Inserto profesional basado en CCDS versión 1.0 debe ajustarse a la información aprobada

Plan de Gestión de Riesgo, PGR Versión 0.1 se aprueba

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 semaglutida corresponde a un análogo de un péptido natural.

**3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS****3.2.2.1 PEG-GRAFEEL SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0.6 mL**

Expediente : 20127676  
 Radicado : 2017069733 / 2017165809  
 Fecha : 15/11/2017  
 Interesado : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.  
 Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Ltd

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 6mg de Pegfilgastrim

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por E. coli o a alguno de los excipientes.

#### Precauciones y advertencias:

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes menores de 55 años con leucemia mieloide aguda de novo con citogenética t(15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia.

Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

#### Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), en particular neumonía intersticial. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de pegfilgrastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

### Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorización los análisis de orina.

### Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

### Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

### Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo, no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

### Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

### Leucocitosis

Se han observado cuentas en los glóbulos blancos iguales o superiores a  $100 \times 10^9/L$  en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48

horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar cuentas de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los  $50 \times 10^9/L$  tras el punto mínimo esperado.

#### Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda definitivamente pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre pegfilgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

#### Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Pegfilgrastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Pegfilgrastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, por lo que se considera 'libre de sodio'.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente

#### Reacciones Adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más comúnmente fueron dolor óseo (muy frecuente [ $\geq 1/10$ ]) y dolor musculoesquelético (frecuente). El dolor óseo fue

mayoritariamente de gravedad leve a moderada, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o de seguimiento con pegfilgrastim, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuente  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Se ha notificado de forma poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/1.00$ ) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.

Se han notificado casos poco frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos muy raros de ruptura esplénica, incluidos algunos casos fatales, tras la administración de pegfilgrastim.

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), potencialmente mortal.

Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

#### Tabla de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y durante las notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Muy raras ( $< 1/10.000$ )
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia <sup>1</sup> Leucocitosis <sup>1</sup>	Crisis de células falciformes <sup>2</sup> ; Esplenomegalia <sup>2</sup> ; Ruptura esplénica <sup>2</sup>		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	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)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Ácido úrico aumentado		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>1</sup>				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar <sup>1</sup>		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de dificultad respiratoria aguda <sup>2</sup> ; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas <sup>1</sup>				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) <sup>1,2</sup> ; Vasculitis cutánea <sup>1,2</sup>		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo	Dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en el lugar de la inyección <sup>1</sup> Dolor torácico no-cardíaco	Reacción en el lugar de la inyección <sup>1</sup>		
Exploraciones complementarias			Aumento de la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina <sup>1</sup> ; Aumento reversible en las pruebas de la función hepática para ALT o AST <sup>1</sup>		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Muy raras ( $< 1/10.000$ )
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis <sup>2</sup>		

<sup>1</sup> Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” abajo.

<sup>2</sup> Se ha identificado esta reacción adversa en la monitorización poscomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1576 pacientes que recibieron pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado con poca frecuencia casos de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado eventos poco frecuentes de acontecimientos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben pegfilgrastim.

Se han producido reacciones en el sitio de inyección, incluyendo eritema en el sitio de inyección (poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )), así como dolor en el sitio de la inyección (eventos comunes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) en el tratamiento inicial o subsiguiente con pegfilgrastim.

Se han notificado casos comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) de leucocitosis (recuento de glóbulos blancos  $> 100 \times 10^9/l$ ).

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados, reversibles y sin efectos clínicos asociados de la lactato deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Se han notificado poco frecuentemente elevaciones en las pruebas de la función hepática de ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en el entorno poscomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que tomen múltiples medicamentos de quimioterapia o sometidos a aféresis.

#### Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo

#### Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 932 pacientes con cáncer que recibieron pegfilgrastim en estudios clínicos, 139 (15%) eran mayores de 65 años y 18 (2%) eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes.

#### Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de pegfilgrastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión. En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterapéuticos de acción mielosupresora retardada, p. ej.: nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Inyección subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con pegfilgrastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

#### Posología

La dosis recomendada de pegfilgrastim es de 6 mg (una jeringa prellenada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

#### Método de administración

Pegfilgrastim se administra en inyección subcutánea. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo. Para las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración.

#### Pacientes Pediátricos

La experiencia en niños es limitada No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en niños. En las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 (del Prospecto) se describen los datos disponibles actualmente, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal

Condición de venta: Venta con Fórmula médica y 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. 2017012378 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Aprobación de Información para prescribir Versión PI-PG-CO-01-04/17
- Aprobación de inserto Versión PI-PG-CO-01-04/17

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y medicamentos biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada jeringa prellenada contiene 6mg de Pegfilgrastim

## Forma farmacéutica: Solución Inyectable

### Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por *E. coli* o a alguno de los excipientes.

### Precauciones y advertencias:

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides *in vitro* y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes menores de 55 años con leucemia mieloide aguda de novo con citogenética t(15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia.

Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

### Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), en particular neumonía intersticial. Pacientes con

antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de pegfilgrastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

### Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorización los análisis de orina.

### Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

### Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

### Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo, no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

### Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células

falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

### Leucocitosis

Se han observado cuentas en los glóbulos blancos iguales o superiores a  $100 \times 10^9/L$  en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar cuentas de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los  $50 \times 10^9/L$  tras el punto mínimo esperado.

### Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda definitivamente pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre pegfilgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

### Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

**Pegfilgrastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento. Pegfilgrastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, por lo que se considera ‘libre de sodio’.**

**Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente**

#### **Reacciones Adversas:**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

**Las reacciones adversas notificadas más comúnmente fueron dolor óseo (muy frecuente  $\geq 1/10$ ) y dolor musculoesquelético (frecuente). El dolor óseo fue mayoritariamente de gravedad leve a moderada, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes.**

**En tratamientos iniciales o de seguimiento con pegfilgrastim, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuente  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )).**

**Se ha notificado de forma poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/1.00$ ) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.**

**Se han notificado casos poco frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos muy raros de ruptura esplénica, incluidos algunos casos fatales, tras la administración de pegfilgrastim.**

**Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), potencialmente mortal.**

**Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.**

#### **Tabla de reacciones adversas**

**Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y durante las notificaciones espontáneas.**

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	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)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia <sup>1</sup> Leucocitosis <sup>1</sup>	Crisis de células falciformes <sup>2</sup> ; Esplenomegalia <sup>2</sup> ; Ruptura esplénica <sup>2</sup>		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Ácido úrico aumentado		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>1</sup>				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar <sup>1</sup>		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de dificultad respiratoria aguda <sup>2</sup> ; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas <sup>1</sup>				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) <sup>1,2</sup> ; Vasculitis cutánea <sup>1,2</sup>		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo	Dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo- esquelético,			

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	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)
		dolor en el cuello			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en el lugar de la inyección <sup>1</sup> Dolor torácico no-cardíaco	Reacción en el lugar de la inyección <sup>1</sup>		
Exploraciones complementarias			Aumento de la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina <sup>1</sup> ; Aumento reversible en las pruebas de la función hepática para ALT o AST <sup>1</sup>		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis <sup>2</sup>		

<sup>1</sup> Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” abajo.

<sup>2</sup> Se ha identificado esta reacción adversa en la monitorización poscomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1576 pacientes que recibieron pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado con poca frecuencia casos de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado eventos poco frecuentes de acontecimientos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben pegfilgrastim.

Se han producido reacciones en el sitio de inyección, incluyendo eritema en el sitio de inyección (poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100)), así como dolor en el sitio de la inyección (eventos comunes ≥ 1/100 a < 1/10) en el tratamiento inicial o subsiguiente con pegfilgrastim.

Se han notificado casos comunes (≥ 1/100 a < 1/10) de leucocitosis (recuento de glóbulos blancos > 100 x 10<sup>9</sup>/l).

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados

reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados, reversibles y sin efectos clínicos asociados de la lactato deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Se han notificado poco frecuentemente elevaciones en las pruebas de la función hepática de ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en el entorno poscomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que tomen múltiples medicamentos de quimioterapia o sometidos a aféresis.

#### Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo

#### Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 932 pacientes con cáncer que recibieron pegfilgrastim en estudios clínicos, 139 (15%) eran mayores de 65 años y 18 (2%) eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes.

#### Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de pegfilgrastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión. En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterapéuticos de acción mielosupresora retardada, p. ej.: nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

**Vía de administración:** Inyección subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento con pegfilgrastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

**Posología**

La dosis recomendada de pegfilgrastim es de 6 mg (una jeringa prellenada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

**Método de administración**

Pegfilgrastim se administra en inyección subcutánea. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo. Para las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración.

**Pacientes Pediátricos**

La experiencia en niños es limitada No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en niños. En las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 (del Prospecto) se describen los datos disponibles actualmente, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

**Pacientes con insuficiencia renal**

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal

**Condición de venta:** Venta con Fórmula médica y uso Institucional

**Información para prescribir** Versión PI-PG-CO-01-04/17 se aprueba  
**Inserto** Versión PI-PG-CO-01-04/17 se aprueba

**Norma Farmacologica 17.7.0.0.N10**  
**Pegfilgastrim Solución inyectable 6mg/0.6mL**

### 3.2.3 RENOVACIONES

#### 3.2.3.1 BIOTROPIN® 4mg

Expediente : 210242  
 Radicado : 2017150931  
 Fecha : 18/10/2017  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial con polvo para solución para inyección contiene 4.32mg de Somatropina recombinante

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: Bio-Tropin está indicado para el tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debida a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento y para el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner confirmado a través de un análisis cromosómico.

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

Bio-Tropin no debe administrarse a niños prematuros ni recién nacidos por contener alcohol bencílico.

Bio-Tropin no debe utilizarse cuando hay evidencia de tumor maligno activo. Los tumores intracraneales deben permanecer inactivos y la terapia antitumoral debe haberse completado antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. Se deberá suspender el tratamiento en caso de evidencia de crecimiento tumoral.

Bio-Tropin no debe utilizarse para promover el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Los pacientes que sufren un estado crítico agudo derivado de complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos por accidente, fallo respiratorio agudo u otras condiciones similares no deberán ser tratados con Bio-Tropin.

En niños con enfermedad crónica renal deberá retirarse el tratamiento con Bio-Tropin tras el trasplante renal

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones especiales de empleo  
No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada.

BIO-TROPIN no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que poseen baja estatura debido a la confirmación genética del Síndrome Prader-Willi, a menos que también dispongan de un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han reportado casos de apnea de sueño y muerte repentina tras iniciar la terapia con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea de sueño, o infección respiratoria no identificada.

Se han comunicado casos raros de hipertensión intra-craneal benigna. En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda realizar un examen de fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no hay evidencia suficiente para orientar en la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento es necesario monitorizar con cuidado los síntomas de hipertensión intracraneal.

Se han comunicado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, así como en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes sin factores de riesgo tratados con hormona de crecimiento.

Como con todos los productos que contienen somatropina, un porcentaje pequeño de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no hay ningún efecto en el crecimiento. Se debe realizar un análisis de los anticuerpos a la somatropina en cualquier paciente que no responda a la terapia.

La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, por tanto, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por tanto, se debe realizar una monitorización de la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo se debe monitorizar estrechamente la terapia sustitutiva estándar cuando se administra un tratamiento con somatropina.

Debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina se debe monitorizar a los pacientes para detectar una posible intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, podría requerirse un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con productos que contienen somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben estar monitorizados estrechamente durante la terapia con somatropina. Bio-Tropin debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados con frecuencia para conocer la progresión ó recurrencia de la enfermedad subyacente. En niños que han sobrevivido al cáncer, se ha notificado un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina tras su primera neoplasia. Los tumores intracraneales, en particular meningiomas, fueron los más frecuentes de estas neoplasias secundarias en pacientes tratados con radiación en la cabeza en su primera neoplasia.

El tratamiento debe ser interrumpido cuando existe progresión ó recurrencia de la lesión.

En pacientes con enfermedades malignas previas se debe prestar especial atención a señales y síntomas que indiquen una recaída.

Durante un rápido crecimiento puede tener lugar escoliosis en cualquier niño. Durante el tratamiento con somatropina se deberán monitorizar los signos de escoliosis.

En los pacientes con alteraciones endocrinas puede desarrollarse con mayor frecuencia desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur.

En caso de que el paciente en tratamiento con Bio-Tropin empezara a desarrollar una cojera o dolor en rodilla o cadera, este acontecimiento debería comunicarse inmediatamente a su médico.

Los efectos del tratamiento con la hormona de crecimiento en la recuperación, se han estudiado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos gravemente enfermos que sufrían complicaciones derivadas de una cirugía cardíaca, cirugía abdominal, politraumatismo o fallo respiratorio agudo. La mortalidad fue mayor (42% vs 19%) entre los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis 5,3 a 8 mg/día) en comparación con aquellos tratados con placebo. Basándonos en esta información, este tipo de pacientes no deberían ser tratados con hormona de crecimiento. Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento en pacientes gravemente enfermos, los beneficios sobre la continuación del tratamiento en esta situación, deben sopesarse frente a los riesgos potenciales.

Aunque raro, la pancreatitis deberá considerarse en niños tratados con somatropina, especialmente en aquellos que desarrollen dolor abdominal.

#### Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de cloruro sódico (23mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

#### Reacciones adversas:

La administración subcutánea de hormona de crecimiento puede provocar una pérdida o ganancia de tejido adiposo en el lugar de inyección. En raras ocasiones los pacientes desarrollaron dolor ó picor cutáneo en el lugar de inyección.

	Muy frecuentes (=1/10)	Frecuentes (=1/100, <1/10)	Poco Frecuentes (=1/1.000, <1/100)	Raro (=1/10.000, <1/1.000)	Muy raros (<1/10.000)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas			Neoplasia maligna, neoplasia		(niños) leucemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia		
Trastornos del sistema inmunológico		Formación de anticuerpos			
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	(adultos) Hiperglucemia moderada	(niños) Tolerancia de la glucosa modificada	Hipoglucemia, Hiperfosfatemia	Diabetes mellitus tipo II	
Trastornos psiquiátricos			Trastornos de personalidad		
Trastornos del sistema nervioso	(adultos) Dolor de cabeza	Dolor de cabeza, hipertensión,	Somnolencia, nistagmo	Neuropatía, hipertensión intra-	

	Muy frecuentes (=1/10)	Frecuentes (=1/100, <1/10)	Poco Frecuentes (=1/1.000, <1/100)	Raro (=1/10.000, <1/1.000)	Muy raros (<1/10.000)
	(niños) parestesia	(adulto) insomnio		craneal, (niños) insomnio, (niños) parestesia	
Trastornos oculares			Edema de papila, diplopía		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo		
Trastornos cardiacos			Taquicardia, (adulto) hipertensión	(niños) Hipertensi n	
Trastornos gastrointestinales			Vómitos, dolor abdominal, flatulencia, nausea	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Lipodistrofia, atrofia de la piel, dermatitis exfoliativa, urticaria, hirsutismo, hipertrofia de la piel		
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo	(adultos) Artralgia, (adultos) mialgia	(niños) Artralgia, (niños) mialgia, (adultos) rigidez en las extremidades	Atrofia muscular, dolor óseo, síndrome del túnel carpiano, (niños) rigidez en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria, hematuria, poliuria, frecuencia miccional/polaquiuria, anomalías urinarias		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Secreción genital, (adultos) ginecomastia		(niños) ginecomasti a
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	(adultos) Edema, (adultos) edema periférico	(niños) Edema, (niños) edema periférico, reacciones en	Debilidad, atrofia en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, protuberancia en el lugar de inyección,		

	Muy frecuentes (=1/10)	Frecuentes (=1/100, <1/10)	Poco Frecuentes (=1/1.000, <1/100)	Raro (=1/10.000, <1/1.000)	Muy raros (<1/10.000)
		el lugar de inyección, astenia	hipertrofia		
Exploraciones complementarias				Pruebas de la función renal anormales	

Se ha reportado pancreatitis post-comercialización durante el tratamiento con GH (frecuencia desconocida).

Anticuerpos anti-somatropina: la proteína somatropina puede dar lugar a la formación de anticuerpos. Dependiendo del producto en cuestión, se han identificado estos anticuerpos en un porcentaje definido de la población tratada. Su capacidad de unión y sus valores son generalmente bajos, con ninguna consecuencia clínica. Sin embargo, se debe realizar análisis de detección de estos anticuerpos en caso de ausencia de respuesta al tratamiento con somatropina.

Leucemia: se han reportado casos (muy raros) de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento, alguno de ellos tratados con somatropina e incluidos en los registros de seguimiento post-comercialización. Sin embargo, no existe una evidencia de un mayor riesgo de leucemia sin factores de predisposición.

Se han reportado, en niños tratados con hormona de crecimiento, desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur ocurre más frecuentemente en casos de alteraciones endocrinas y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en caso talla baja. Pero se desconoce si estas dos patologías son más frecuentes o no durante el tratamiento con somatropina. Una molestia, un dolor en la cadera y/o en la rodilla debe evocar su diagnóstico.

Otras reacciones adversas se pueden considerar como efecto de clase, como la hiperglucemia debido al descenso de la sensibilidad de la insulina, el descenso del nivel de tiroxina libre y el posible desarrollo de una hipertensión intracraneal benigna.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

#### Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe la acción promotora del crecimiento de los productos que contienen somatropina.

Los pacientes con deficiencia de ACTH deben recibir de forma ajustada su terapia sustitutiva con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre la hormona de crecimiento.

Altas dosis de andrógenos, estrógenos o esteroides anabolizantes pueden acelerar la maduración ósea y por lo tanto podrían reducir el aumento de talla final.

Debido a que somatropina puede provocar una resistencia a la insulina, debe ajustarse la dosis de insulina en pacientes diabéticos que reciban simultáneamente Bio-Tropin. Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina podría incrementar el aclaramiento de compuestos que se metabolizan a través de los isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej. Esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporinas) puede estar especialmente aumentado, lo que conlleva a bajos niveles plasmáticos de estos compuestos. La significación clínica se desconoce.

Vía de administración: Subcutánea.

#### Dosificación y Grupo etario: Posología

El tratamiento con Bio-Tropin únicamente debe ser utilizado bajo la supervisión de un médico especialista, con experiencia en el diagnóstico de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.

La dosis y forma de administración de Bio-Tropin debe individualizarse para cada paciente.

La duración del tratamiento, generalmente de varios años, dependerá del beneficio terapéutico máximo alcanzado

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. 2017150931

- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017150931
- PGR versión 6

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere ampliar la siguiente información:

**Explicar las razones para no incluir como requisito la comprobación de la secreción insuficiente de la hormona del crecimiento para el uso del medicamento en las indicaciones solicitadas**

**En cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:**

- **Buenas Prácticas de Manufactura**
- **Proceso de manufactura.**
- **Validaciones/ metodológicas de análisis.**
- **Estudios de estabilidad**

### 3.2.3.2 NOVOLIN® N 100 UI/ml

Expediente : 38294  
 Radicado : 2017054213  
 Fecha : 20/04/2017  
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Humana ADNr

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Novolin® N está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

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

Precauciones y advertencias: Hiperglucemia

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia.

Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos,

somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

### Hipoglucemia

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

### Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (DNA recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® N desde otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® N, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

### Reacciones en la zona de inyección

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® N.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia

iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas para infusión de insulina

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardiaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación des tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema.

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardiaco ocurre

Reacciones adversas:

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En estudios clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anormalidades refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética

Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema

angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

### Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación

### Lipodistrofia

Es poco común que se reporte la lipodistrofia. La lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección

### Interacciones:

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Fármacos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina

### Vía de administración:

Para uso subcutáneo

### Dosificación y Grupo etario:

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día.

El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

El médico determina si se requieren una o varias inyecciones diarias. Novolin® N puede utilizarse solo o mezclado con alguna insulina de acción rápida. En un entorno de terapia intensiva con insulina, las suspensiones se pueden utilizar como insulina basal (inyección vespertina y/o matutina) con insulina de acción rápida administrada en los alimentos

Ingerir alimentos que contengan carbohidratos.

Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o que afectan a la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides puede requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra.

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. 2017054213
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017054213

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

**Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Humana ADNr**

### Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

**Indicaciones:** Novolin® N está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

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

### Precauciones y advertencias: Hiperglucemia

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia.

Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

### Hipoglucemia

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

### Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (DNA recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® N desde

otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® N, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

#### Reacciones en la zona de inyección

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® N.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas para infusión de insulina

#### Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema.

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre

#### Reacciones adversas:

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En estudios clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética

### Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitations, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

### Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación

### Lipodistrofia

Es poco común que se reporte la lipodistrofia. La lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección

### Interacciones:

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Fármacos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina

Vía de administración:

Para uso subcutáneo

Dosificación y Grupo etario:

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

El médico determina si se requieren una o varias inyecciones diarias. Novolin® N puede utilizarse solo o mezclado con alguna insulina de acción rápida. En un entorno de terapia intensiva con insulina, las suspensiones se pueden utilizar como insulina basal (inyección vespertina y/o matutina) con insulina de acción rápida administrada en los alimentos

Ingerir alimentos que contengan carbohidratos.

Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o que afectan a la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides puede requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra.

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

En cuanto al Inserto allegado mediante radicado No. 2017054213 se recomienda modificar lo relacionado con la instrucción de "...introduzca aire en la jeringa...". La Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017054213 se recomienda aprobar.

### 3.2.3.3 SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE

Expediente : 20043702  
 Radicado : 2017055175  
 Fecha : 21/04/2017  
 Interesado : Instituto Nacional de Salud

Composición:

Cada 10 mL de suero, neutralizan mínimo contiene 10 mg de veneno Crotalus y 70 mg de veneno Bothrops

Forma farmacéutica: Líquido inyectable

Indicaciones: El suero antiofídico polivalente está compuesto por inmunoglobulinas específicas para el tratamiento del envenenamiento causado por serpientes venenosas de la familia Viperidae, subfamilia Crotalinae de los géneros: Bothrops sp sensu lato: taya equis, equis, cuatro narices, cabeza de candado, mapaná, boquidora, mapanare, granadilla, venticuatro, barba amarilla, patoco, patoquilla, rabo de chucha, montuna, jergón, pudridora, víbora de pestaña, lora, terciopelo y Crotalus sp sensu lato: cascabel. Por reacción cruzada, cada vial neutraliza como mínimo 15 mg de veneno Lachesis muta (Ecorregión Amazónica) y 50 mg de Lachesis acrochorda (Ecorregiones Pacífica y valles interandinos).

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes alérgicos o de sensibilidad a los sueros heterólogos de origen equino, deben estar bajo estricta observación médica durante la administración del suero antiofídico polivalente.

Precauciones y advertencias:

- El suero antiofídico debe ser aplicado bajo supervisión médica constante y mediante infusión intravenosa.

- Usar solamente cuando se verifica que el accidente ofídico fue ocasionado por una serpiente venenosa y que inyectó veneno.
- Conserve el suero a temperaturas entre 2 y 8 °C, sin congelar.
- NO está indicado para accidentes ofídicos provocados por serpientes del género *Micrurus* ni serpientes del género *Pelamis*.
- El contenido debe ser límpido y transparente.
- Agítese antes de su uso.
- Una vez abierto el vial debe ser usado inmediatamente.
- NO usar después de la fecha de vencimiento.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.

#### Reacciones adversas:

El suero antiofídico polivalente, por ser de origen heterólogo (suero equino), puede ocasionar las siguientes reacciones adversas:

##### a. Reacciones tempranas

Son de frecuencia variable y pueden ocurrir durante la infusión del suero antiofídico o en las primeras 24 horas después de su aplicación. Se presentan como mecanismo anafiláctico o anafilactoide; pueden ser graves y requerir cuidado médico.

Como prevención, debe solicitarse información al paciente en cuanto a antecedentes alérgicos de naturaleza diversa y al uso previo de sueros heterólogos (antiofídico, antitetánico, antirrábico). Si la respuesta del paciente es afirmativa, se debe considerar la pre-medicación con antihistamínicos y corticosteroides.

Las reacciones adversas tempranas tienen grados variables de severidad, incluyendo rubor cutáneo, urticaria, prurito, erupción cutánea, edema angioneurítico, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, fiebre, escalofrío, tos, disnea, broncoespasmo, ronquidos, crisis asmáticas e hipotensión, razón por la cual se reitera su uso bajo supervisión médica constante y preferiblemente intrahospitalaria.

En el caso de urticaria generalizada, crisis asmática, edema de glotis y choque, debe administrarse adrenalina a criterio médico; ante crisis asmáticas, se recomienda el uso de broncodilatadores inhalados o aminofilina parenteral. Una vez estabilizado el paciente del cuadro de hipersensibilidad se debe reinstaurar la seroterapia.

##### b. Reacciones tardías

En general son benignas y ocurren de 4 a 25 días posteriores a la administración del suero. Se caracterizan por fiebre, urticaria, artralgia, linfadenopatía, proteinuria, neuropatía, adenomegalia y raramente compromisos neurológicos y renales. Esta es la reacción conocida como “enfermedad del suero” y es tratada con analgésicos, antihistamínicos y corticoides.

#### Interacciones:

Ninguna medicación concomitante constituye contraindicación para el uso del suero antiofídico polivalente; sin embargo los medicamentos en uso por parte del paciente deben ser informados al médico tratante.

Vía de administración: Intravenosa.

#### Dosificación y Grupo etario:

Para el tratamiento del envenenamiento en adultos o niños se emplea la misma cantidad de suero antiofídico, acorde con la sintomatología y clasificación del accidente, diluyendo el producto en suero fisiológico o suero glucosado por vía intravenosa (adultos: en 250-500 mL). La administración de suero antiofídico deberá hacerse inmediatamente ocurra el accidente y su infusión se debe hacer sin previa prueba de sensibilidad. Se inicia el goteo a una velocidad de 10 – 15 gotas por minuto, si en 10 a 15 minutos no hay reacción adversa, se calcula la dosis establecida para el paciente finalizando la infusión en 30 – 60 minutos siempre bajo supervisión constante del equipo médico.

Condición de venta: Venta Libre

**Solicitud:** El interesado 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. 2017055175

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el informe periódico de seguridad

### 3.2.3.4 FRAGMIN 10000 UI ANTI FACTOR-XA/ 0.4 mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19981427  
 Radicado : 2017056758  
 Fecha : 25/04/2017  
 Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada jeringa precargada por 0.4mL contiene 10000UI de Dalteparina Sodica (Anti - Factor XA)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Anticoagulación en hemodiálisis, tratamiento de trombosis venosa profunda, trombotoprolaxis de cirugía, trombotoprolaxis en pacientes con movilidad restringida debido a condiciones médicas agudas, tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones y advertencias: No debe ser utilizada en pacientes con trombocitopenia severa estado activo de sangrado incontrolable excepto cuando esto sea debido a coagulación intravascular diseminada. Trombocitopenia hipersensibilidad a la heparina algunas de las condiciones en las cuales existe un peligro potencial de hemorragia las cuales pueden ocurrir en cualquier sitio y comprenden endocarditis bacterial sub-aguda. Hipertensión severa durante e inmediatamente después de anestesia en la columna vertebral o en una cirugía mayor que involucre especialmente el cerebro la médula espinal ojos y orejas, condiciones asociadas con unas tendencias potenciales de sangrado tales como la hemofilia la trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado. Otras: menstruación enfermedad del hígado con una hematosi empeorada.

Precauciones y advertencias:

#### Anestesia Epidural o Espinal

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia epidural/espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o programados para anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de complicaciones tromboembólicas, corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo de esos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales para administración de analgesia o por el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no-esteroides (AINEs), aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente, para detectar signos y síntomas de daño neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente (descompresión de la columna vertebral).

La inserción o extracción del catéter epidural o espinal debe postergarse hasta 10-12 horas después de la administración de la dosis de dalteparina en el caso de profilaxis antitrombótica; en pacientes que reciben dosis terapéuticas más altas de dalteparina (p. ej. 100 IU/kg - 120 IU/kg cada 12 horas o 200 IU/kg una vez al día), el intervalo debe

ser mínimo de 24 horas. Debe hacerse una vigilancia sistemática muy estrecha y frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de alteraciones neurológicas, p. ej. dolor de espalda, deficiencias sensoriales o motoras (entumecimiento y debilidad en las extremidades inferiores) y disfunciones intestinales o vesicales.

### Riesgo de Hemorragia

La dalteparina se debe usar con precaución en pacientes con alto riesgo potencial de hemorragia, como los pacientes con trombocitopenia, trastornos plaquetarios, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no-controlada o retinopatía hipertensiva o diabética. Las dosis altas de dalteparina, t como las necesarias para tratar la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, enfermedad arterial coronaria inestable, se deben usar con precaución en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a algún procedimiento quirúrgico.

### Trombocitopenia

Se recomienda hacer recuento de plaquetas antes de la iniciación del tratamiento con dalteparina y hacer seguimiento regular durante el tratamiento. Es necesaria precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100.000/ $\mu$ L o  $\text{mm}^3$ ), durante el tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda una prueba in vitro de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparina o heparinas de bajo peso molecular. Si el resultado de la prueba in vitro es positiva o inconcluyente, o si no se efectúa la prueba, se debe interrumpir la dalteparina.

### Monitoreo de Niveles Anti-Xa

El monitoreo del efecto anticoagulante de la dalteparina en general no es necesario, pero se debe considerar en poblaciones de pacientes específicas como la pediátrica; pacientes con insuficiencia renal o aquellos que están muy delgados o con obesidad mórbida, embarazadas, o en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis. Se considera que el método de escogencia para medir los niveles anti-Xa, son los análisis de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico. No se deben usar el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TPT-A) o el Tiempo de Trombina, ya que esas pruebas son relativamente insensibles para determinar la actividad de dalteparina. Un aumento en la dosis de dalteparina, con la intención de prolongar el TPT-A, podría resultar en sangrado.

### Hiperkalemia

La heparina y las heparinas de bajo peso molecular pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona lo cual conduce a hiperkalemia, en especial en pacientes aquejados de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, elevación del potasio plasmático o que tomen medicamentos ahorradores de potasio. Se deberá medir el potasio plasmático en los pacientes de riesgo.

### Intercambiabilidad con Otros Anticoagulantes

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con heparina no-fraccionada, otras heparinas de bajo peso molecular o polisacáridos sintéticos. Cada uno de esos medicamentos, difiere en sus materias primas, procesos de manufactura, propiedades fisicoquímicas, biológicas y clínicas, lo cual resulta en diferencias en su identidad bioquímica, dosificación, y posiblemente, en su eficacia y seguridad clínicas. Cada uno de esos medicamentos es único y tienen sus propias instrucciones de uso.

### Osteoporosis

El tratamiento a largo plazo con heparina ha sido asociado con riesgo de osteoporosis. Si bien no se ha observado con dalteparina, no se puede descartar el riesgo de osteoporosis.

### Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

### Pacientes Adultos Mayores

Los adultos mayores (sobre todo los mayores de ochenta años) pueden estar en alto riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas dentro de los intervalos terapéuticos de dosificación. Se recomienda ejercer una vigilancia clínica estrecha.

### Reacciones adversas:

Aproximadamente el 3% de los pacientes sometidos a tratamiento profiláctico comunicaron efectos secundarios. Las reacciones adversas comunicadas, posiblemente relacionadas con la dalteparina sódica, se indican en la siguiente tabla según su clasificación por órganos y sistemas y el grupo de frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones adversas</i> <sup>62, 63, 64, 65, 67, 83, 119</sup>
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento
	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Infrecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales <sup>106</sup>
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia <sup>109</sup>
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales <sup>105</sup>
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria <sup>103</sup>
	Desconocida*	Exantema <sup>107, 108</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento	Desconocida*	Hematoma espinal o epidural

\*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

#### Interacciones:

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios noesteroides o inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina.

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal

Vía de administración: Sub-cutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

General

No administrar dalteparina por vía intramuscular.

Compatibilidad con Soluciones IV – La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

## 1.) Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti Xa/mL.

## 2.) Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración

Administrar la dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia.

Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti Xa. no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti Xa/mL durante la diálisis.

- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas –Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.
- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas - Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.

- Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI. de anti Xa/mL.

### 3.) Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía subcutánea (SC). Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI. anti Xa/mL.

- Cirugía general – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.
- Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).
- Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad) – Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
  - o Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
  - o Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera) - Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
  - o Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
  - o Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de

4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.

- o Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

#### 4.) Tromboprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

#### 5.) Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación ST)

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti Xa/mL.

#### 6.) Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- Mes 1

Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.

- Meses 2-6

La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.

Tabla 1: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤56	7500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500
83 a 98	15.000
≥99	18.000

Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm<sup>3</sup>.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm<sup>3</sup>, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a ≥100.000/mm<sup>3</sup>, se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
≤56	7500	5000	33
57 a 68	10,000	7500	25
69 a 82	12,500	10,000	20
83 a 98	15,000	12,500	17
≥99	18,000	15,000	17

Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina >3 x LIN, la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017056758

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

**Composición:** Cada jeringa precargada por 0.4mL contiene 10000UI de Dalteparina Sodica (Anti - Factor XA)

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:** Anticoagulación en hemodiálisis, tratamiento de trombosis venosa profunda, trombotrombolisis de cirugía, trombotrombolisis en pacientes con movilidad restringida debido a condiciones médicas agudas, tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE en los enfermos de cáncer.

**Contraindicaciones y advertencias:** No debe ser utilizada en pacientes con trombocitopenia severa estado activo de sangrado incontrolable excepto cuando esto sea debido a coagulación intravascular diseminada. Trombocitopenia hipersensibilidad a la heparina algunas de las condiciones en las cuales existe un peligro potencial de hemorragia las cuales pueden ocurrir en cualquier sitio y comprenden endocarditis bacteriana sub-aguda. Hipertensión severa durante e inmediatamente después de anestesia en la columna vertebral o en una cirugía mayor que involucre especialmente el cerebro la médula espinal ojos y orejas, condiciones asociadas con unas tendencias potenciales de sangrado tales como la hemofilia la trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares lesiones ulcerosas

y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado. Otras: menstruación enfermedad del hígado con una hematosi empeorada.

#### Precauciones y advertencias:

##### Anestesia Epidural o Espinal

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia epidural/espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o programados para anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de complicaciones tromboembólicas, corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo de esos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales para administración de analgesia o por el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no-esteroides (AINEs), aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente, para detectar signos y síntomas de daño neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente (descompresión de la columna vertebral).

La inserción o extracción del catéter epidural o espinal debe postergarse hasta 10-12 horas después de la administración de la dosis de dalteparina en el caso de profilaxis antitrombótica; en pacientes que reciben dosis terapéuticas más altas de dalteparina (p. ej. 100 IU/kg - 120 IU/kg cada 12 horas o 200 IU/kg una vez al día), el intervalo debe ser mínimo de 24 horas. Debe hacerse una vigilancia sistemática muy estrecha y frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de alteraciones neurológicas, p. ej. dolor de espalda, deficiencias sensoriales o motoras (entumecimiento y debilidad en las extremidades inferiores) y disfunciones intestinales o vesicales.

##### Riesgo de Hemorragia

La dalteparina se debe usar con precaución en pacientes con alto riesgo potencial de hemorragia, como los pacientes con trombocitopenia, trastornos plaquetarios, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no-controlada o retinopatía hipertensiva o diabética. Las dosis altas de dalteparina, t como las necesarias para tratar la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, enfermedad arterial coronaria inestable, se deben usar con precaución en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a algún procedimiento quirúrgico.

##### Trombocitopenia

Se recomienda hacer recuento de plaquetas antes de la iniciación del tratamiento con dalteparina y hacer seguimiento regular durante el tratamiento. Es necesaria precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado

significativo (menos de 100.000/ $\mu$ L o mm<sup>3</sup>), durante el tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda una prueba in vitro de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparina o heparinas de bajo peso molecular. Si el resultado de la prueba in vitro es positiva o inconcluyente, o si no se efectúa la prueba, se debe interrumpir la dalteparina.

#### Monitoreo de Niveles Anti-Xa

El monitoreo del efecto anticoagulante de la dalteparina en general no es necesario, pero se debe considerar en poblaciones de pacientes específicas como la pediátrica; pacientes con insuficiencia renal o aquellos que están muy delgados o con obesidad mórbida, embarazadas, o en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis. Se considera que el método de escogencia para medir los niveles anti-Xa, son los análisis de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico. No se deben usar el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TPT-A) o el Tiempo de Trombina, ya que esas pruebas son relativamente insensibles para determinar la actividad de dalteparina. Un aumento en la dosis de dalteparina, con la intención de prolongar el TPT-A, podría resultar en sangrado.

#### Hiperkalemia

La heparina y las heparinas de bajo peso molecular pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona lo cual conduce a hipercalemia, en especial en pacientes aquejados de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, elevación del potasio plasmático o que tomen medicamentos ahorradores de potasio. Se deberá medir el potasio plasmático en los pacientes de riesgo.

#### Intercambiabilidad con Otros Anticoagulantes

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con heparina no-fraccionada, otras heparinas de bajo peso molecular o polisacáridos sintéticos. Cada uno de esos medicamentos, difiere en sus materias primas, procesos de manufactura, propiedades fisicoquímicas, biológicas y clínicas, lo cual resulta en diferencias en su identidad bioquímica, dosificación, y posiblemente, en su eficacia y seguridad clínicas. Cada uno de esos medicamentos es único y tienen sus propias instrucciones de uso.

#### Osteoporosis

El tratamiento a largo plazo con heparina ha sido asociado con riesgo de osteoporosis. Si bien no se ha observado con dalteparina, no se puede descartar el riesgo de osteoporosis.

#### Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

### Pacientes Adultos Mayores

Los adultos mayores (sobre todo los mayores de ochenta años) pueden estar en alto riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas dentro de los intervalos terapéuticos de dosificación. Se recomienda ejercer una vigilancia clínica estrecha.

### Reacciones adversas:

Aproximadamente el 3% de los pacientes sometidos a tratamiento profiláctico comunicaron efectos secundarios. Las reacciones adversas comunicadas, posiblemente relacionadas con la dalteparina sódica, se indican en la siguiente tabla según su clasificación por órganos y sistemas y el grupo de frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas <sup>62, 63, 64, 65, 67, 83, 119</sup>
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento
	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Infrecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales <sup>106</sup>
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia <sup>109</sup>
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales <sup>105</sup>
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria <sup>103</sup>
	Desconocida*	Exantema <sup>107, 108</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento	Desconocida*	Hematoma espinal o epidural

\*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

### Interacciones:

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina.

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal

Vía de administración: Sub-cutánea

Dosificación y Grupo etario:

General

No administrar dalteparina por vía intramuscular.

Compatibilidad con Soluciones IV – La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

### 1.) Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti Xa/mL.

### 2.) Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración

Administrar la dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- **Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia.**

Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti Xa. no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti Xa/mL durante la diálisis.

- **Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas –Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.**

- **Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas - Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.**

- **Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.**

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI. de anti Xa/mL.

### 3.) Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía subcutánea (SC). Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI. anti Xa/mL.

- **Cirugía general – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.**
- **Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).**
- **Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad) – Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).**

- o Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
- o Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera) - Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
  - o Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
  - o Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
  - o Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

#### 4.) Trombopprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

#### 5.) Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación ST)

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes

coronarios [Coronay artery bypass graf- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti Xa/mL.

6.) Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- **Mes 1**  
Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.
- **Meses 2-6**  
La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.

Tabla 1: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤56	7500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500
83 a 98	15.000
≥99	18.000

**Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:**  
Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm<sup>3</sup>.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm<sup>3</sup>, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del

paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

**Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>**

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
<56	7500	5000	33
57 a 68	10,000	7500	25
69 a 82	12,500	10,000	20
83 a 98	15,000	12,500	17
$\geq 99$	18,000	15,000	17

**Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina  $>3 \times \text{LIN}$ , la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.**

#### **Población pediátrica**

No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

#### **Condición de venta: Venta con fórmula médica**

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017056758

#### **3.2.3.5 CHORAGON 5000 U.I.**

Expediente : 19982966  
 Radicado : 2017167376  
 Fecha : 17/11/2017  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 5000UI de Gonadotropina coriónica humana HP

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones:  
 Tratamiento:

- En mujeres anovulatorias u oligo-ovulatorias: para inducir la ovulación después de la estimulación del crecimiento folicular.
- Para reproducción asistida (TRA): para activar la maduración folicular final y la luteinización después de la estimulación del crecimiento folicular.
- Pubertad retrasada en niños con hipogonadismo hipogonadotrópico concomitante.

#### Diagnóstico:

- Diagnóstico diferencial entre criptorquismo y anorquismo.
- Evaluación de la función testicular en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico antes de un tratamiento de estimulación

#### Contraindicaciones:

##### General:

Hipersensibilidad a la gonadotropina coriónica o a alguno de los excipientes de Choragon

5000 UI.

##### Ginecología:

- Tumores del hipotálamo o la glándula pituitaria
- Aumento de tamaño de los ovarios debido a una razón diferente a la enfermedad de ovario poliquístico
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo extrauterino en los 3 meses previos
- Desórdenes tromboembólicos activos.

Choragon 5000 UI no debe administrarse en caso que sea poco probable un resultado favorable, como en los siguientes:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo
- Mujeres post-menopáusicas

Choragon 5000 UI no debe administrarse en mujeres con hiperestimulación ovárica.

#### Pediatría y Andrología:

Choragon 5000 UI no debe administrarse en caso de tumores dependientes de las hormonas sexuales ni en el tratamiento de testículo no descendido cuya causa sea orgánica (hernia inguinal, cirugía de la región inguinal, testículo ectópico).

#### Precauciones y advertencias:

#### Advertencias y precauciones de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con Choragon 5000 UI, la infertilidad deberá evaluarse de manera apropiada, así como deberán evaluarse las contraindicaciones putativas para el embarazo. En particular, en las pacientes deben evaluarse enfermedades de otros órganos endocrinos (por ejemplo: hormona tiroidea, adrenocortical, pituitaria o hipotalámica) y debe aplicarse el tratamiento apropiado.

En caso de embarazo después de inducir la ovulación existe un riesgo mayor de embarazo múltiple; posterior a técnicas de reproducción asistida (TRA), este riesgo está asociado al número de embriones transferidos. Las mujeres con daño previo en trompas uterinas tienen un ligero aumento de riesgo de embarazo ectópico.

#### Estimulación Ovárica No Deseada

Las pacientes sometidas a una estimulación ovárica tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) debido al desarrollo multifolicular. Los síntomas clínicos de la hiperestimulación ovárica moderada son problemas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, diarrea), dolor mamario, y de leve a moderada ampliación de los ovarios y quistes ováricos. En casos particulares, puede ocurrir síndrome de hiperestimulación que llegue a poner en peligro la vida, una condición que se caracteriza por grandes quistes ováricos propensos a la ruptura, ascitis, aumento de peso, frecuentemente acompañada por hidrotórax y algunos eventos tromboembólicos.

Un SHEO debido a una reacción ovárica excesiva puede evitarse al suspender la administración de hCG. En este caso, se recomienda a las pacientes que se abstengan de tener relaciones sexuales por lo menos 4 días o que utilicen un método apropiado de barrera. En el caso de hiperestimulación ovárica, la hCG no debe ser utilizada para inducir la ovulación.

Para minimizar el riesgo de SHEO y de embarazo múltiple, el monitoreo cuidadoso de los niveles de estradiol y la reacción ovárica a través de la sonografía antes y durante el tratamiento de estimulación es recomendado para todas las pacientes. En la anovulación, el riesgo de SHEO aumenta mediante niveles séricos de estradiol > 1500 pg/ml (5400 pmol/l) y más de 3 folículos de 14 o más milímetros de diámetro. En las técnicas de reproducción asistida, aumenta el riesgo de SHEO con un nivel sérico de estradiol > 3000 pg/ml (11000 pmol/l) y 20 o más folículos de 12 o más milímetros de diámetro. Cuando el nivel de estradiol es > 5500 pg/ml (20000 ppmol/l) y cuando hay 40 o más folículos en total, puede ser necesario suspender la administración de hCG. El apego a la dosis recomendada para Choragon 5000 UI, la vía de administración y el monitoreo cuidadoso del tratamiento minimizará la incidencia de SHEO y embarazo múltiple.

La incidencia de pérdida del embarazo en pacientes anovulatorias y pacientes bajo TRA es mayor que en la población normal, pero es comparable con la proporción de pérdida del embarazo en mujeres con otros desórdenes de fertilidad.

En las mujeres en las que generalmente se reconocen factores de riesgo de trombosis, ya sea en su persona o por antecedentes familiares, sobrepeso severo (índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>) o personas con trombofilia conocida puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante o después del tratamiento con gonadotropinas.

En estas mujeres, los beneficios del tratamiento de FIV necesitan ser comparados contra los riesgos.

Sin embargo, debe tomarse en cuenta, que el embarazo por sí solo está acompañado por un riesgo mayor de trombosis.

Choragon 5000 UI no está indicado para la reducción del peso corporal. La hCG no tiene ninguna influencia sobre el metabolismo de lípidos, la distribución de grasa, el apetito o la sensación de hambre.

Con el uso repetido de gonadotropina coriónica antes de la terminación del crecimiento esquelético, se debe considerar una aceleración potencial de la maduración esquelética así como debe considerarse posible el cierre prematuro de las epífisis.

Choragon 5000 UI contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por mL de solvente.

El uso de Choragon 5000 UI puede conducir a resultados positivos en los controles de dopaje.

El uso de Choragon 5000 UI para fines de dopaje puede afectar su salud.

Reacciones adversas:

La evaluación de efectos no deseados está basada en los siguientes grados de frecuencia:

Muy común ( $\geq 1/10$ )

Común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ )

Muy raro ( $< 1/10000$ )

Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación	de de	Muy común	Común ( $\geq 1/100$ , <	Poco frecuente
--------------------------	-------	-----------	--------------------------	----------------

órganos	( $\geq 1/10$ )	1/10)	( $\geq 1/1000 < 1/100$ )
Desórdenes endocrinos	Gineco- mastia		
Desórdenes gastrointestinales		Náusea, dolor abdominal, vómito	Diarrea
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones , dolor en el sitio de inyección		
Desórdenes del metabolismo y la nutrición			Retención de electrolitos y agua
Desórdenes del sistema nervioso	Cefalea		
Desórdenes del sistema reproductivo y las mamas		SHEO leve a moderado	SHEO severo
Desórdenes psiquiátricos			Depresión, irritabilidad, ansiedad
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo		Exantema, acné vulgaris	

El incremento en el tamaño del pene y erecciones debidas al aumento de la secreción de testosterona causado por la inducción.

Ocasionalmente, pueden ocurrir cambios emocionales menores en niños, similares a los que se producen al inicio de la pubertad, que se limitan al curso del tratamiento. Se han observado casos esporádicos de reacciones alérgicas, incluyendo edema de Quincke y urticaria.

Ocasionalmente puede presentarse fatiga y fiebre luego de la administración de Choragon.

Comunicar a su médico o farmacéutico de cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No han sido observadas interacciones farmacológicas clínicamente significativas.

Posterior a la administración, Choragon 5000 UI puede interferir hasta por 10 días en la determinación inmunológica de hCG sérica/urinaria, conduciendo a una prueba de embarazo falso positiva.

Incompatibilidades

No aplicable.

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y vía de administración

Choragon 5000 UI debe ser administrado por vía intramuscular. La solución debe administrarse inmediatamente después de reconstituir el polvo con el solvente provisto.

Ginecología:

El tratamiento de mujeres con Choragon 5000 UI debe realizarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Para activar la maduración folicular final en ART y para inducir la ovulación: Una aplicación de 5000 UI o 10000 UI de hCG (equivalente a 1 o 2 viales de Choragon 5000 UI). La administración debe llevarse a cabo 24 a 48 h después de lograr la estimulación óptima del crecimiento folicular.

Si Choragon 5000 UI se utiliza para inducir la ovulación, se le recomendará a la paciente tener relaciones sexuales el día de la inyección y el día siguiente.

Pediatría/Andrología

5000 UI de hCG (correspondiente a 1 vial de Choragon 5000 UI) por semana durante 3 meses aproximadamente para inducir la pubertad en niños con pubertad retrasada.

Para el diagnóstico diferencial en niños con testículo no descendido así como la evaluación de la función testicular en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico, una administración de 5000 UI de hCG (equivalente a 1 vial de CHORAGON 5000 UI).

Consultar a su médico o farmacéutico para cualquier aclaración sobre la utilización 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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión 20170921
- Información para prescribir versión 20150928
- PGR 4.0

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información

1. Explicar las razones por las que no allegaron estudios de farmacodinamia o allegarlos.
2. Adjuntar los resultados de estudios de inmunogenicidad a la luz de entrada del nuevo decreto de medicamentos biológicos.
3. En cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:
  - Buenas Prácticas de Manufactura
  - Proceso de manufactura.
  - Validaciones/ metodológicas de análisis.
  - Estudios de estabilidad

### 3.2.3.6 MAGNION 100U

Expediente : 20046297  
 Radicado : 2017163610  
 Fecha : 10/11/2017  
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada vial contiene 100U de Toxina Botulinica Tipo A (biotecnológico)

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Oftalmología: Blefaroespasmio esencial benigno o asociado a Distrofía, estrabismo o distonía focal. Tratamiento de líneas glabellares moderadas y severas. Tratamiento coadyuvante o alternativo en Parálisis cerebral, Espasticidad, Distrofías y/o Mioclonias que cursen con fenómenos distónicos.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.

- Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- Pacientes con desordenes respiratorios severos.  
Embarazo y lactancia.
- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección

Precauciones y advertencias:

Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

Embarazo: No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

Pediatría: Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad. La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento, dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico. No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasmio y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

Geriatría: Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

Oftalmología: En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección.

Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnión® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.

La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.

Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad, puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento

#### Reacciones adversas:

- Generales: Se han reportado en muy raras ocasiones muertes atribuibles al uso de toxina botulínica, la gran mayoría de ellas asociadas a disfagia y/o broncoaspiración. En otras ocasiones se han presentado arritmias o infartos agudos del miocardio, sin que se haya podido establecer una verdadera relación de causalidad.

Los eventos adversos que principalmente se presentan son rash cutáneo, prurito o reacciones alérgicas, los cuales se hacen manifiestos durante la primera semana después de la aplicación de la toxina botulínica, y su duración es variable. La debilidad muscular local, puede estar asociada a la difusión del efecto farmacológico del producto.

- **Estrabismo:** Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento, puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.
- **Blefaroespasmos:** Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagooftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.
- **Líneas glabellares:** En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento. Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%).

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

- **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.
- **Población pediátrica:** No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación: (No hay datos disponibles).
- Blefarospasmo/espasmo hemifacial 12 años
- Distonía cervical 12 años
- Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años
- Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años

- Migraña crónica 18 años
- Vejiga hiperactiva e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor 18 años
- Hiperhidrosis primaria de la axila 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)

En general no se han establecido los niveles de dosis óptimos válidos ni el número de puntos de inyección por músculo en todas las indicaciones. En estos casos, el médico preparará los regímenes individuales de tratamiento. Los niveles óptimos de dosis deben determinarse mediante titulación.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral infantil

Aguja recomendada: Aguja estéril de 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm

Guía de administración: Se administra la dosis dividida en dos inyecciones, una en la cabeza medial y otra en la lateral del músculo gastrocnemio (gemelos de la pantorrilla) afectado.

Dosis recomendada:

Hemiplejía: la dosis inicial recomendada es de 4 Unidades/kg de peso corporal en el miembro afectado.

Diplejía: la dosis inicial recomendada es de 6 Unidades/kg de peso corporal dividida entre los miembros afectados.

Dosis total máxima: 200 Unidades

Espasticidad de miembro superior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular local y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.

Dosis total máxima: En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 Unidades

distribuidas entre los músculos seleccionados. No se debe reinyectar antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la última inyección.

#### Espasticidad de miembro inferior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de miembro inferior en adultos que afecta al tobillo es de 300 Unidades divididas entre 3 músculos.

#### Blefarospasmo/ Espasmo hemifacial

Aguja recomendada: Aguja estéril, de calibre 27-30/ 0,40-0,30 mm

Guía de administración: No se requiere guía electromiográfica.

Dosis recomendada: La dosis inicial recomendada es de 1,25-2,5 Unidades inyectada en – los músculos orbiculares del ojo medial y lateral del párpado superior y en el músculo orbicular del ojo lateral del párpado inferior. Si los espasmos interfieren con la visión también se pueden administrar inyecciones adicionales en la región de las cejas, en el músculo orbicular lateral y en la región facial superior.

Dosis total máxima: La dosis inicial no debe exceder las 25 Unidades por ojo. En el tratamiento del blefarospasmo la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas

#### Distonía cervical

Aguja recomendada: Aguja del tamaño apropiado (generalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

Guía de administración: En ensayos clínicos, el tratamiento de la distonía cervical, generalmente implica la inyección de MAGNION en el músculo(s) esternocleidomastoideo, en el elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza, semiespinal, largo del cuello y/o trapecio. Esta lista no es exhaustiva ya que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede estar implicado y por tanto requerir tratamiento. Para seleccionar la dosis adecuada, se

debe tener en cuenta la masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia muscular. Los patrones de activación muscular pueden cambiar de forma espontánea en la distonía cervical sin que exista un cambio en la manifestación clínica de la distonía. En caso de existir alguna dificultad para aislar músculos individuales, las inyecciones se deben realizar con ayuda electromiográfica.

**Dosis recomendada:** No se deben inyectar más de 200 Unidades totales en la primera sesión de terapia, ajustando la dosis en las sesiones siguientes en función de la respuesta inicial. Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, se debe iniciar el mismo con la dosis eficaz más baja en pacientes que no lo hayan recibido previamente. No se deben inyectar más de 50 Unidades en un solo punto. Tampoco se deben administrar más de 100 Unidades en el músculo esternocleidomastoideo. Para reducir al mínimo la incidencia de disfagia, no se debería inyectar el esternocleidomastoideo bilateralmente.

**Dosis total máxima:** No se debe exceder una dosis total de 300 Unidades en ninguna sesión. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 10 semanas.

### Cefalea Tensional

**Aguja recomendada:** Aguja de calibre 30 gauge y 1,25 cm de largo

**Guía de administración:** La cefalea tensional debe diagnosticarse y MAGNION debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de los médicos expertos en el tratamiento de la cefalea tensional. Las inyecciones deben dividirse en siete zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello, tal como se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm en la región del cuello para los pacientes con músculos del cuello sumamente gruesos. Con la excepción del músculo prócer, que debe inyectarse en un punto (línea media), se debe inyectar todos los músculos en ambos lados, administrándose la mitad del número de inyecciones en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello, y la otra mitad, en el derecho. Si existe una o varias localizaciones predominantes del dolor, pueden administrarse más inyecciones en uno o ambos lados, hasta en tres grupos específicos de músculos (occipital, temporal y trapecio).

**Dosis recomendada:** De 155 a 195 Unidades, administradas por vía intramuscular (IM), en inyecciones de 0,1 ml (5 Unidades), en 31 y hasta 39 puntos.

### Vejiga hiperactiva

**Aguja recomendada:** Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes

del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido (con o sin sedación) según la práctica del centro. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento.

Se inyecta MAGNION reconstituido (100 Unidades/10 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trígono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina con el fin de alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver el diagrama). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga no debe vaciarse para que los pacientes puedan probar su capacidad de vaciado antes de abandonar la clínica. Debe mantenerse al paciente en 12 observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones y hasta que se haya producido un vaciado espontáneo.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 100 Unidades de MAGNION en inyecciones de 0,5 ml (5 Unidades) administradas en 20 puntos del detrusor.

Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico diluido (con o sin sedación) o bien anestesia general. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento de inyección.

Se inyecta Magnion reconstituido (200 Unidades/30 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trígono y la base. La vejiga debe

instilarse con suficiente solución salina para alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver la figura más arriba). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, debe vaciarse la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones.

**Dosis recomendada:** La dosis recomendada es de 200 Unidades de Magnion en inyecciones de 1 ml (aproximadamente 6,7 Unidades) administradas en 30 puntos del detrusor.

**Hiperhidrosis focal de la axila y palmar**

**Aguja recomendada:** Aguja estéril de calibre 30 gauge.

**Guía de administración:** El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar de tinción como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor.

**Dosis recomendada:** Se inyectan 50 Unidades de Magnion por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm entre sí.

**Dosis total máxima:** No se pueden recomendar dosis distintas a las 50 Unidades por axila. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas.

**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. 2017163610

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar y ampliar la siguiente información:

1. Allegar el estudio de seguridad y eficacia completo.
2. Certificado donde se evidencie que no se han realizado modificaciones al proceso de fabricación, que afecten la eficacia y seguridad del medicamento
3. En cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:
  - Buenas Prácticas de Manufactura
  - Proceso de manufactura.
  - Validaciones/ metodológicas de análisis.
  - Estudios de estabilidad
4. Adicionalmente el interesado debe ajustar las indicaciones a las relacionadas a continuación:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

- Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.
- Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica.
- Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.
- Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.
- Dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Traumatología/ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. bruxismo temporo - maxilar.
- Proctología: fisura anal.
- Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.
- Otros: tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales. Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

### 3.2.3.7 VIALEBEX® 10g / 50 mL

Expediente : 20021717  
 Radicado : 2017050373 / 2017157211  
 Fecha : 30/10/2017  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A  
 Fabricante : LFB Biomedicaments - LILLE

Composición: Cada vial contiene 10g/50mL de Albumina Humana de Origen Plasmático

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen sanguíneo circulante cuando se ha demostrado una deficiencia en el volumen y que la utilización de un coloide es adecuada.

La elección de albumina en vez de un coloide artificial depende de la situación clínica del paciente, basada en recomendaciones oficiales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la albumina o cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias: En caso de shock, se debe instaurar el tratamiento sistemático.

En todas las situaciones en donde la hipovolemia con sus consecuencias y la hemodilución pueden representar un riesgo particular para el paciente, se debe utilizar la albumina con precaución. Estas condiciones son por ejemplo: insuficiencia cardiaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, edema pulmonar, diátesis hemorrágicas, anemia severa, anuria.

El poder coloide-osmótico de la albumina humana a 200 mg/mL (20%) es cuatro veces superior a la del plasma. Por consiguiente después de la administración de albumina concentrada, es conveniente tomar las medidas necesarias para asegurar una hidratación adaptada al paciente, que debe ser vigilada, con el fin de prevenir toda sobre carga circulatoria y toda hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana a 200 mg/mL (20%) son relativamente poco concentradas en electrolitos comparada con las soluciones de albumina humana a 40-50 mg/mL (4-5 %). los resultados electrolíticos del paciente deben ser vigilados después de la administración de la albumina se deben tomar las medidas necesarias para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.

La solución de albumina no se debe diluir con agua para preparaciones inyectables debido a riesgo de hemólisis en el paciente.

Es necesario el seguimiento a la coagulación y al hematocrito después de la administración de un volumen importante. Se debe tener cuidado de asegurar una

substitución adaptada de los otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos)

Se puede producir una hipovolemia cuando la posología y el flujo de administración no se adaptan al estado circulatorio del paciente, se debe interrumpir de inmediato la inyección en el momento en que aparezcan los primeros signos de sobre carga cardiovascular (cefaleas, disnea, turgencia de las venas yugulares vascular) o un aumento de la presión arterial, de la presión venosa o de un edema pulmonar.

Este medicamento contiene sodio (EEN marzo de 2009). Este medicamento contiene: 2,8 mg de sodio por ml, es decir 280 mg por vial o bolsa de 100 ml y 140 mg por vial o bolsa de 50 ml. esto debe ser tomado en consideración para los pacientes con una estricta dieta baja en sal.

Las medidas habituales de prevención de riesgo de transmisión de agentes infecciosos por los medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, incluyen la selección clínica de los donantes, la búsqueda de los marcadores específicos de infección en cada donador y sobre el pool de plasma así como la puesta en marcha en el procedimiento de manufactura de etapas efectivas para la inactivación/eliminación viral. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, no se puede excluir totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto aplica también a los virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

No se ha reportado ningún tipo de contaminación viral por la albumina humana fabricada de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea Europea y los procedimientos establecidos.

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas, que son para la mayoría de ellas síntomas de alergia, han sido reportadas durante la vigilancia posterior a la comercialización:

Trastornos cardiacos:

Taquicardia

Desórdenes gastrointestinales:

Náuseas vómitos

Trastornos generales y condición del sitio de administración:

Sensación de ardor y hormigueo en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, debilidad

Trastornos del sistema inmunológico:

Hipersensibilidad, reacciones alérgicas generalizadas o localizadas, shock anafiláctico

Trastornos del sistema nervioso:

Somnolencia, cefalalgia, hormigueo

Desórdenes psiquiátricos:

### Inquietud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Opresión en el tórax, disnea, broncoespasmo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Edema de Quincke, enrojecimiento, prurito, reacciones de urticaria localizadas o generalizadas

Trastornos vasculares:

Choque, hipotensión arterial, enrojecimiento.

Muy raramente, pueden ocurrir reacciones severas tales como shock severo. En estos casos, la infusión debe ser suspendida y debe iniciarse un tratamiento adecuado.

Rara vez, se pueden producir reacciones leves como rubor, urticaria, fiebre y náuseas. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se reduce la velocidad de infusión o se detiene la infusión.

Para la seguridad respecto a los agentes transmisibles.

La notificación de las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Esto permite el seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud, que informen cualquier sospecha de reacciones adversas

Interacciones: Hasta la fecha no se conocen interacciones de la albumina con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: La concentración, la posología y la velocidad de administración deben estar adaptadas a cada caso particular.

### Dosis

La dosis a administrar depende de la estatura y peso del paciente, de la severidad del traumatismo o de la afección y de las pérdidas líquidas y proteicas continuas. La dosis necesaria debe ser determinada en función del volumen circulante a restaurar y no en función de las tasas plasmáticas de albumina.

Después de la administración de albumina humana, los siguientes parámetros hemodinámicos se deben controlar de forma periódica:

- Presión arterial y pulso
- Presión venosa central
- Presión arterial pulmonar
- Diuresis
- Electrolitos
- Hematocrito/hemoglobina

Este medicamento se puede utilizar en los prematuros y en los pacientes dializados.

#### Forma y vía de administración

La albumina humana puede ser administrada directamente por vía intravenosa o después de dilución con una solución isotónica por ejemplo, de glucosa a 50 mg/mL (5%) o solución de cloruro de sodio a 9 mg/mL (0.9 %).

El flujo de administración debe ser adaptado a cada caso particular y a sus diferentes indicaciones.

En los intercambios plasmáticos, el flujo de administración se debe ajustar a las tasas de depuración.

Para instrucciones sobre la dilución y manipulación del producto antes de la administración.

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. 2017010710 emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.3.9 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión Mayo de 2013
- Información para prescribir Abril de 2017

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta 14 de 2017, numeral 3.1.3.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial contiene 10g de Albumina Humana de Origen Plasmático

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:** Restauración y mantenimiento del volumen sanguíneo circulante cuando se ha demostrado una deficiencia en el volumen y que la utilización de un coloide es adecuada.

La elección de albumina en vez de un coloide artificial depende de la situación clínica del paciente, basada en recomendaciones oficiales

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la albumina o cualquiera de sus excipientes, trombocitopenia severa y desordenes de la coagulación.

**Precauciones y Advertencias:** Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de alergia o de reacción anafiláctica, la administración debe ser suspendida inmediatamente. En caso de shock, se debe instaurar el tratamiento sistemático.

En todas las situaciones en donde la hipovolemia con sus consecuencias y la hemodilución pueden representar un riesgo particular para el paciente, se debe utilizar la albumina con precaución. Estas condiciones son por ejemplo: insuficiencia cardiaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, edema pulmonar, diátesis hemorrágicos, anemia severa, anuria.

El poder coloide-osmótico de la albumina humana a 200 mg/mL (20%) es cuatro veces superior a la del plasma. Por consiguiente después de la administración de albumina concentrada, es conveniente tomar las medidas necesarias para asegurar una hidratación adaptada al paciente, que debe ser vigilada, con el fin de prevenir toda sobre carga circulatoria y toda hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana a 200 mg/mL (20%) son relativamente poco concentradas en electrolitos comparada con las soluciones de albumina humana a 40-50 mg/mL (4-5 %). los resultados electrolíticos del paciente deben ser vigilados después de la administración de la albumina se deben tomar las medidas necesarias para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.

La solución de albumina no se debe diluir con agua para preparaciones inyectables debido a riesgo de hemolisis en el paciente.

Es necesario el seguimiento a la coagulación y al hematocrito después de la administración de un volumen importante. Se debe tener cuidado de asegurar una substitución adaptada de los otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos , plaquetas y eritrocitos)

Se puede producir una hipovolemia cuando la posología y el flujo de administración no se adaptan al estado circulatorio del paciente, se debe interrumpir de inmediato la inyección en el momento en que aparezcan los primeros signos de sobre carga cardiovascular (cefaleas, disnea, turgencia de

las venas yugulares vascular) o un aumento de la presión arterial, de la presión venosa o de un edema pulmonar.

Este medicamento contiene sodio (EEN marzo de 2009). Este medicamento contiene: 2,8 mg de sodio por ml, es decir 280 mg por vial o bolsa de 100 ml y 140 mg por vial o bolsa de 50 ml. esto debe ser tomado en consideración para los pacientes con una estricta dieta baja en sal.

Las medidas habituales de prevención de riesgo de transmisión de agentes infecciosos por los medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, incluyen la selección clínica de los donantes, la búsqueda de los marcadores específicos de infección en cada donador y sobre el pool de plasma así como la puesta en marcha en el procedimiento de manufactura de etapas efectivas para la inactivación/eliminación viral. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, no se puede excluir totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto aplica también a los virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

No se ha reportado ningún tipo de contaminación viral por la albumina humana fabricada de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea Europea y los procedimientos establecidos.

**Reacciones adversas:** Las siguientes reacciones adversas, que son para la mayoría de ellas síntomas de alergia, han sido reportadas durante la vigilancia posterior a la comercialización:

**Trastornos cardiacos:**

Taquicardia

**Desórdenes gastrointestinales:**

Náuseas vómitos

**Trastornos generales y condición del sitio de administración:**

Sensación de ardor y hormigueo en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, debilidad

**Trastornos del sistema inmunológico:**

Hipersensibilidad, reacciones alérgicas generalizadas o localizadas, shock anafiláctico

**Trastornos del sistema nervioso:**

Somnolencia, cefalalgia, hormigueo

**Desórdenes psiquiátricos:**

Inquietud

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

Opresión en el tórax, disnea, broncoespasmo

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Edema de Quincke, enrojecimiento, prurito, reacciones de urticaria localizadas o generalizadas

### Trastornos vasculares:

Choque, hipotensión arterial, enrojecimiento.

Muy raramente, pueden ocurrir reacciones severas tales como shock severo. En estos casos, la infusión debe ser suspendida y debe iniciarse un tratamiento adecuado.

Rara vez, se pueden producir reacciones leves como rubor, urticaria, fiebre y náuseas. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se reduce la velocidad de infusión o se detiene la infusión.

Para la seguridad respecto a los agentes transmisibles

La notificación de las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Esto permite el seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud, que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones: Hasta la fecha no se conocen interacciones de la albumina con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Posología y forma de administración

La concentración, la posología y la velocidad de administración deben estar adaptadas a cada caso particular.

### Dosis

La dosis a administrar depende de la estatura y peso del paciente, de la severidad del traumatismo o de la afección y de las pérdidas líquidas y proteicas continuas. La dosis necesaria debe ser determinada en función del volumen circulante a restaurar y no en función de las tasas plasmáticas de albumina.

Después de la administración de albumina humana, los siguientes parámetros hemodinámicos se deben controlar de forma periódica:

- Presión arterial y pulso
- Presión venosa central

- **Presión arterial pulmonar**
- **Diuresis**
- **Electrolitos**
- **Hematocrito/hemoglobina**

**Este medicamento se puede utilizar en los prematuros y en los pacientes dializados.**

### **Forma y vía de administración**

**La albumina humana puede ser administrada directamente por vía intravenosa o después de dilución con una solución isotónica por ejemplo, de glucosa a 50 mg/mL (5%) o solución de cloruro de sodio a 9 mg/mL (0.9 %).**

**El flujo de administración debe ser adaptado a cada caso particular y a sus diferentes indicaciones.**

**En los intercambios plasmáticos, el flujo de administración se debe ajustar a las tasas de depuración.**

**Para instrucciones sobre la dilución y manipulación del producto antes de la administración**

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

**Para Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10**

**Albumina Humana de Origen Plasmático. Solución inyectable 10g/50mL (200 mg/mL)**

### **3.2.3.8 MENOPUR**

Expediente : 19979282  
 Radicado : 2017073020 / 2017164045  
 Fecha : 10/11/2017  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
 Fabricante : Ferring GmbH / Haupt Pharma Wulfing GmbH.

**Composición:**

**Cada vial contiene 75UI de menotropina (gonadotropina menopáusica humana hmg) equivalente a 75 U.I. de FSH (hormona foliculo estimulante) y 75 U.I. de LH (hormona luteinizante)**

Forma Farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Menopur está indicado para el tratamiento de esterilidad en las siguientes situaciones clínicas:

- Esterilidad en mujeres con insuficiencia ovárica hipo o normogonadotrópica: estimulación del crecimiento folicular. Inducción de la ovulación, seguida o no de inseminación artificial (IA) (anovulación, incluyendo síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Técnicas de reproducción asistida (TRA) realizadas mediante hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples (p.ej. fecundación in vitro/ transferencia embrionaria (FIV/TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), etc.
- Esterilidad en hombres con hipogonadismo hipo o normogonadotrópico: en combinación con hCG para estimular la espermatogénesis.

Contraindicaciones: Menopur está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a la menopropina o a alguno de los excipientes.

En mujeres con:

- Tumores en el área hipotálamo-hipofisaria.
- Tumor en el útero, ovarios o mamas.
- Embarazo y lactancia.
- Hemorragia ginecológica de causa desconocida.
- Aumento de los ovarios o quistes ováricos no provocados por el síndrome del ovario poliquístico.
- En estas situaciones en las que el resultado del tratamiento raramente es favorable:
  - fallo ovárico primario.
  - malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
  - miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

En hombres:

- Carcinoma de próstata.
- Tumores en los testículos

Precauciones y advertencias:

Menopur es una gonadotropina potente capaz de causar reacciones adversas de moderadas a graves, y sólo debe utilizarse bajo la supervisión de un médico especialista en problemas de fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere un cierto tiempo de dedicación a los médicos y profesionales de la salud, y citas para la monitorización de la respuesta

ovárica por ecografía, sólo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico, regularmente. Puede existir un grado de variabilidad entre pacientes en la respuesta a la administración de menopina, con una respuesta pobre a la menopina en algunos pacientes. Se utilizará la dosis eficaz mínima en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de Menopur debe realizarse bajo supervisión médica directa. Antes de comenzar el tratamiento, debe valorarse la infertilidad de las parejas, así como las posibles contraindicaciones para el embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores de la hipófisis o del hipotálamo, y recibir el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes en tratamiento de estimulación del crecimiento folicular, bien por infertilidad debida a ciclos anovuladores o bien dentro de técnicas de reproducción asistida, pueden presentar un agrandamiento de los ovarios o desarrollar una hiperestimulación. El cumplimiento de las recomendaciones de Menopur en cuanto a posología y pauta de administración, así como una monitorización adecuada durante el tratamiento, disminuirán la incidencia de dichos acontecimientos.

Una interpretación correcta de los índices del desarrollo del folículo y maduración requiere un médico con experiencia en la interpretación de las pruebas relevantes.

#### Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

El SHO es una alteración clínica diferente del agrandamiento ovárico no complicado. El SHO es un síndrome que puede manifestarse según distintos grados de importancia o gravedad. Se produce un marcado compromiso local debido al agrandamiento del ovario, altos niveles séricos de esteroides sexuales y un incremento en la permeabilidad vascular, el cual puede conllevar una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y más raramente en la pericárdica.

Se puede observar la sintomatología siguiente en casos graves de SHO: dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento severo del ovario, ganancia de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. La exploración clínica puede revelarnos hipovolemia, hemoconcentración, trastornos hidroelectrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrame pleural, hidrotórax, distress respiratorio agudo y episodios tromboembólicos.

La respuesta excesiva del ovario al tratamiento con gonadotropinas puede dar lugar a veces a un SHO cuando se administre hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en casos de hiperestimulación ovárica excesiva es prudente interrumpir la administración de hCG y advertir a la paciente que debe utilizar algún método barrera o abstinencia durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (desde las 24 primeras horas a varios días) para llegar a instaurarse como un cuadro médico grave.

Las pacientes deben permanecer en observación al menos durante dos semanas después de la administración de la hCG.

El cumplimiento de las recomendaciones de Menopur en cuanto a dosis, pauta de administración y monitorización del tratamiento disminuirá la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En TRA, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación ovárica. El SHO puede ser más grave y más intenso si la paciente consigue el embarazo. Con mayor frecuencia, el SHO sucede después de interrumpir el tratamiento hormonal y alcanza su máximo alrededor de 7 a 10 días después de dicho cese.

Usualmente, el SHO se resuelve espontáneamente con el inicio de una menstruación.

Si el SHO es grave, el tratamiento con gonadotropinas deberá interrumpirse, hospitalizar a la paciente y administrarle el tratamiento específico para esta patología. Este síndrome tiene una mayor incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

#### Embarazo múltiple

El embarazo múltiple, especialmente el de alto grado, conlleva un incremento en el riesgo de acontecimientos adversos maternos y perinatales.

En pacientes bajo tratamiento de inducción de la ovulación con gonadotropinas, la incidencia de embarazos múltiples se incrementa con respecto a la concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son gemelares. Para disminuir el riesgo de embarazo múltiple, es necesaria una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

En pacientes sometidas a TRA el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones transferidos, su calidad y la edad de la paciente.

La paciente deberá ser advertida del riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

#### Pérdida de embarazo

La incidencia de pérdida de embarazo por aborto es más alta en pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular para inducción de la ovulación o TRA que en la población normal.

#### Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica tienen riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo se consigue espontáneamente o con tratamientos de fertilidad. La

prevalencia de embarazo ectópico después de FIV se sitúa alrededor del 2 al 5%, comparada con el 1 al 1,5 % de la población general.

#### Neoplasias del aparato reproductor

Se han notificado neoplasias de los ovarios o de otras zonas del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han sido sometidas a tratamientos de infertilidad con diferentes regímenes terapéuticos. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

#### Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente más alta que después de la concepción espontánea. Se piensa que esto puede ser debido a diferentes características parentales (edad materna, características del semen, etc.) y también a los embarazos múltiples.

#### Procesos tromboembólicos

Mujeres con factores de riesgo conocidos de enfermedad tromboembólica tales como historia personal o familiar, obesidad severa (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>) o trombofilia, pueden incrementar el riesgo de efectos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas necesitan ser evaluados frente a los riesgos. Debería tenerse en cuenta, que el embarazo por si mismo también conlleva un incremento de riesgo de los procesos tromboembólicos.

#### Advertencias sobre excipientes

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

#### Embarazo y lactancia

Menopur no está indicado en ningún caso para tratar mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Hasta el momento, no se ha descrito ningún riesgo de teratogenicidad cuando se usaron clínicamente gonadotropinas para la hiperestimulación ovárica controlada. Los datos de exposición en mujeres embarazadas son insuficientes.

Experimentos en animales no revelaron efectos teratogénicos.

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.

Sin embargo, es muy raro que Menopur afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en el tratamiento de Menopur en los ensayos clínicos son dolor abdominal, dolor de cabeza, reacciones y dolor en el lugar de inyección con un índice de incidencia de hasta el 10 %.

A continuación se incluyen en la tabla las principales reacciones adversas en mujeres tratadas con Menopur en los ensayos clínicos, de acuerdo a la clasificación de órganos y a su frecuencia

Clasificación de órganos	Frecuentes (>1/100, y < 1/10)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, plenitud abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	SHO, dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de inyección, Dolor en el lugar de inyección

Se han notificado síntomas gastrointestinales asociados con SHO tales como distensión y molestia abdominal, náuseas, vómitos y diarrea con Menopur en los ensayos clínicos. Pueden ocurrir como complicaciones raras de SHO, eventos tromboembólicos venosos y torsión ovárica.

Se han notificado casos muy raros de reacciones alérgicas, localizadas o generales, incluyendo reacción anafiláctica tras la inyección de Menopur

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco/ fármaco con Menopur en humanos.

La hMG alta pureza se puede administrar conjuntamente con la hCG cuando se tratan hombres infértiles.

Aunque no hay experiencia clínica, se espera que el uso concomitante de Menopur y citrato de clomifeno pueda mejorar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de GnRH para desensibilizar la hipófisis, puede ser necesaria una mayor dosis de Menopur para alcanzar una respuesta folicular adecuada

#### Vía de administración:

Menopur se administra vía subcutánea o intramuscular tras la reconstitución con el solvente proporcionado. La posología es idéntica para la administración subcutánea e intramuscular.

#### Dosificación y Grupo etario:

Dosis:

Hay gran cantidad de variaciones interindividuales en la respuesta de los ovarios a gonadotropinas exógenas. Esto hace que sea imposible establecer una pauta uniforme de administración. Por lo tanto, la dosis deberá ajustarse individualmente dependiendo de la respuesta ovárica. Menopur puede administrarse sólo o en combinación con agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Las recomendaciones sobre dosificación y duración del tratamiento pueden cambiarse dependiendo del protocolo de tratamiento que se utilice.

Esterilidad en mujeres:

- Mujeres con anovulación (incluyendo SOPQ):

El objetivo del tratamiento con Menopur es desarrollar un único folículo de Graaf maduro desde el que el ovocito maduro se liberará después de la administración de gonadotropina coriónica (hCG).

El tratamiento con Menopur comenzará dentro de los 7 días iniciales del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de Menopur es 75-150 UI diarias, que podrá mantenerse durante al menos 7 días. Basándose en la monitorización clínica (incluyendo sólo ecografía ovárica, o en combinación con determinaciones de niveles de estradiol) la dosis posterior se ajustará de acuerdo a la respuesta individual de la paciente. Los ajustes en las dosis no deberán realizarse más frecuentemente que una vez cada 7 días. El incremento de dosis recomendada es 37,5 UI por ajuste, y no deberá exceder 75 UI. La dosis máxima diaria no deberá ser mayor de 225 UI. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, se deberá abandonar el ciclo y la paciente volverá a comenzar el tratamiento con una dosis inicial mayor que la del ciclo interrumpido.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se administrará una inyección única de 5.000 a 10.000 UI de hCG, un día después de la última inyección de Menopur. Se recomienda a la paciente tener coitos el mismo día y el día siguiente a la administración de hCG. Se puede realizar inseminación intrauterina alternativamente.

Si se obtuviera una respuesta excesiva al tratamiento con Menopur se deberá retirar y aplazar la administración de hCG y la paciente usará un método anticonceptivo o se abstendrá de tener coitos hasta que comience el siguiente ciclo menstrual.

Si se administra una dosis de hMG de alta pureza demasiado elevada a una determinada persona, la posterior administración de hCG puede provocar una hiperestimulación ovárica no deseada.

- Mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo folicular múltiple en técnicas de reproducción asistida (TRA):

De acuerdo con los ensayos clínicos de Menopur que conllevan supresión con agonistas de GnRH, el tratamiento con Menopur deberá comenzar aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento agonista. La dosis inicial recomendada de Menopur es 150-225 UI diariamente durante al menos los 5 primeros días de tratamiento. Basados en la monitorización clínica (incluyendo sólo ecografía ovárica o preferiblemente en combinación con determinaciones de niveles de estradiol) las dosis posteriores se deberán ajustar de acuerdo a la respuesta individual de la paciente, y no deberán exceder 150 UI por ajuste. La dosis máxima diaria administrada no deberá ser mayor de 450 UI y en la mayoría de los casos, no se recomienda la dosis durante más de 20 días.

En protocolos que no conllevan supresión con agonistas de GnRH, el tratamiento con Menopur deberá comenzar el día 2 ó 3 del ciclo menstrual. Se recomienda usar los intervalos y regímenes de dosis de administración sugeridos anteriormente para los protocolos bajo supresión con agonistas de GnRH.

Cuando un número adecuado de folículos hayan alcanzado un tamaño adecuado, se administrará una inyección única de hasta 10.000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final previamente a la recuperación de los ovocitos. Se debe seguir un estrecho control de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG. Si se obtiene una respuesta excesiva a Menopur el tratamiento deberá detenerse y no administrar hCG, y las pacientes usarán métodos anticonceptivos de barrera o abstinencia hasta el comienzo del próximo ciclo menstrual.

Esterilidad en hombres:

- Inicialmente, se administran 1.000-3.000 UI de hCG 3 veces a la semana hasta alcanzar un nivel sérico de testosterona normal. Después se administra una dosis adicional, por vía IM, de 75-150 UI de hMG de alta pureza 3 veces a la semana durante varios meses.

Población pediátrica

Menopur no debe utilizarse en la población pediátrica.

Vía de administración

Menopur se administra vía subcutánea o intramuscular tras la reconstitución con el solvente proporcionado. La posología es idéntica para la administración subcutánea e intramuscular.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

El tratamiento se iniciará bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad. Se deberá reconstituir el polvo inmediatamente antes de su uso. Para evitar inyecciones de grandes volúmenes se pueden disolver hasta 3 viales del polvo en 1 ml de solvente proporcionado.

Se debe evitar agitar vigorosamente. No se debe utilizar la solución si contiene partículas o si no está transparente

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. 2017012380 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión PE\_CO\_EC\_VE\_PY\_BO\_MPUINJ\_LEAFLET\_20170524
- Información para prescribir Versión CO\_MPUINJ\_SPC\_ES\_20170524

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.3.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con la renovación del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial contiene 75UI de menotropina (gonadotropina menopáusica humana hmg) equivalente a 75 U.I. de FSH (hormona foliculo estimulante) y 75 U.I. de LH (hormona luteinizante)

**Forma Farmacéutica:** Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:** Menopur está indicado para el tratamiento de esterilidad en las siguientes situaciones clínicas:

- **Esterilidad en mujeres con insuficiencia ovárica hipo o normogonadotrópica:** estimulación del crecimiento folicular. Inducción de la ovulación, seguida o no de inseminación artificial (IA) (anovulación, incluyendo síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- **Técnicas de reproducción asistida (TRA) realizadas mediante hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos**

múltiples (p.ej. fecundación in vitro/ transferencia embrionaria (FIV/TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), etc.

- Esterilidad en hombres con hipogonadismo hipo o normogonadotrópico: en combinación con hCG para estimular la espermatogénesis.

**Contraindicaciones:** Menopur está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a la menotropina o a alguno de los excipientes.

**En mujeres con:**

- Tumores en el área hipotálamo-hipofisaria.
- Tumor en el útero, ovarios o mamas.
- Embarazo y lactancia.
- Hemorragia ginecológica de causa desconocida.
- Aumento de los ovarios o quistes ováricos no provocados por el síndrome del ovario poliquístico.
- En estas situaciones en las que el resultado del tratamiento raramente es favorable:
  - fallo ovárico primario.
  - malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
  - miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

**En hombres:**

- Carcinoma de próstata.
- Tumores en los testículos

**Precauciones y advertencias:**

Menopur es una gonadotropina potente capaz de causar reacciones adversas de moderadas a graves, y sólo debe utilizarse bajo la supervisión de un médico especialista en problemas de fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere un cierto tiempo de dedicación a los médicos y profesionales de la salud, y citas para la monitorización de la respuesta ovárica por ecografía, sólo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico, regularmente. Puede existir un grado de variabilidad entre pacientes en la respuesta a la administración de menotropina, con una respuesta pobre a la menotropina en algunos pacientes. Se utilizará la dosis eficaz mínima en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de Menopur debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes de comenzar el tratamiento, debe valorarse la infertilidad de las parejas, así como las posibles contraindicaciones para el embarazo. En particular, las

pacientes deben evaluarse de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores de la hipófisis o del hipotálamo, y recibir el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes en tratamiento de estimulación del crecimiento folicular, bien por infertilidad debida a ciclos anovuladores o bien dentro de técnicas de reproducción asistida, pueden presentar un agrandamiento de los ovarios o desarrollar una hiperestimulación. El cumplimiento de las recomendaciones de Menopur en cuanto a posología y pauta de administración, así como una monitorización adecuada durante el tratamiento, disminuirán la incidencia de dichos acontecimientos.

Una interpretación correcta de los índices del desarrollo del folículo y maduración requiere un médico con experiencia en la interpretación de las pruebas relevantes.

#### Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)

El SHO es una alteración clínica diferente del agrandamiento ovárico no complicado. El SHO es un síndrome que puede manifestarse según distintos grados de importancia o gravedad. Se produce un marcado compromiso local debido al agrandamiento del ovario, altos niveles séricos de esteroides sexuales y un incremento en la permeabilidad vascular, el cual puede conllevar una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y más raramente en la pericárdica.

Se puede observar la sintomatología siguiente en casos graves de SHO: dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento severo del ovario, ganancia de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. La exploración clínica puede revelarnos hipovolemia, hemoconcentración, trastornos hidroelectrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrame pleural, hidrotórax, distress respiratorio agudo y episodios tromboembólicos.

La respuesta excesiva del ovario al tratamiento con gonadotropinas puede dar lugar a veces a un SHO cuando se administre hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en casos de hiperestimulación ovárica excesiva es prudente interrumpir la administración de hCG y advertir a la paciente que debe utilizar algún método barrera o abstinencia durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (desde las 24 primeras horas a varios días) para llegar a instaurarse como un cuadro médico grave. Las pacientes deben permanecer en observación al menos durante dos semanas después de la administración de la hCG.

El cumplimiento de las recomendaciones de Menopur en cuanto a dosis, pauta de administración y monitorización del tratamiento disminuirá la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En TRA, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación ovárica.

El SHO puede ser más grave y más intenso si la paciente consigue el embarazo. Con mayor frecuencia, el SHO sucede después de interrumpir el tratamiento hormonal y alcanza su máximo alrededor de 7 a 10 días después de dicho cese.

Usualmente, el SHO se resuelve espontáneamente con el inicio de una menstruación.

Si el SHO es grave, el tratamiento con gonadotropinas deberá interrumpirse, hospitalizar a la paciente y administrar el tratamiento específico para esta patología.

Este síndrome tiene una mayor incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

#### Embarazo múltiple

El embarazo múltiple, especialmente el de alto grado, conlleva un incremento en el riesgo de acontecimientos adversos maternos y perinatales.

En pacientes bajo tratamiento de inducción de la ovulación con gonadotropinas, la incidencia de embarazos múltiples se incrementa con respecto a la concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son gemelares. Para disminuir el riesgo de embarazo múltiple, es necesaria una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

En pacientes sometidas a TRA el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones transferidos, su calidad y la edad de la paciente.

La paciente deberá ser advertida del riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

#### Pérdida de embarazo

La incidencia de pérdida de embarazo por aborto es más alta en pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular para inducción de la ovulación o TRA que en la población normal.

#### Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubélica tienen riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo se consigue espontáneamente o con tratamientos

de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico después de FIV se sitúa alrededor del 2 al 5%, comparada con el 1 al 1,5 % de la población general.

#### Neoplasias del aparato reproductor

Se han notificado neoplasias de los ovarios o de otras zonas del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han sido sometidas a tratamientos de infertilidad con diferentes regímenes terapéuticos. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

#### Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente más alta que después de la concepción espontánea. Se piensa que esto puede ser debido a diferentes características parentales (edad materna, características del semen, etc.) y también a los embarazos múltiples.

#### Procesos tromboembólicos

Mujeres con factores de riesgo conocidos de enfermedad tromboembólica tales como historia personal o familiar, obesidad severa (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>) o trombofilia, pueden incrementar el riesgo de efectos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas necesitan ser evaluados frente a los riesgos. Debería tenerse en cuenta, que el embarazo por sí mismo también conlleva un incremento de riesgo de los procesos tromboembólicos.

#### Advertencias sobre excipientes

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

#### Embarazo y lactancia

Menopur no está indicado en ningún caso para tratar mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Hasta el momento, no se ha descrito ningún riesgo de teratogenicidad cuando se usaron clínicamente gonadotropinas para la hiperestimulación ovárica controlada. Los datos de exposición en mujeres embarazadas son insuficientes.

Experimentos en animales no revelaron efectos teratogénicos.

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.

Sin embargo, es muy raro que Menopur afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en el tratamiento de Menopur en los ensayos clínicos son dolor abdominal, dolor de cabeza, reacciones y dolor en el lugar de inyección con un índice de incidencia de hasta el 10 %.

A continuación se incluyen en la tabla las principales reacciones adversas en mujeres tratadas con Menopur en los ensayos clínicos, de acuerdo a la clasificación de órganos y a su frecuencia

Clasificación de órganos	Frecuentes (>1/100, y < 1/10)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, plenitud abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	SHO, dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de inyección, Dolor en el lugar de inyección

Se han notificado síntomas gastrointestinales asociados con SHO tales como distensión y molestia abdominal, náuseas, vómitos y diarrea con Menopur en los ensayos clínicos. Pueden ocurrir como complicaciones raras de SHO, eventos tromboembólicos venosos y torsión ovárica.

Se han notificado casos muy raros de reacciones alérgicas, localizadas o generales, incluyendo reacción anafiláctica tras la inyección de Menopur

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco/ fármaco con Menopur en humanos.

La hMG alta pureza se puede administrar conjuntamente con la hCG cuando se tratan hombres infértiles.

Aunque no hay experiencia clínica, se espera que el uso concomitante de Menopur y citrato de clomifeno pueda mejorar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de GnRH para desensibilizar la hipófisis, puede ser necesaria una mayor dosis de Menopur para alcanzar una respuesta folicular adecuada

#### Vía de administración:

Menopur se administra vía subcutánea o intramuscular tras la reconstitución con el solvente proporcionado. La posología es idéntica para la administración subcutánea e intramuscular.

## Dosificación y Grupo etario:

### Dosis:

Hay gran cantidad de variaciones interindividuales en la respuesta de los ovarios a gonadotropinas exógenas. Esto hace que sea imposible establecer una pauta uniforme de administración. Por lo tanto, la dosis deberá ajustarse individualmente dependiendo de la respuesta ovárica. Menopur puede administrarse sólo o en combinación con agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Las recomendaciones sobre dosificación y duración del tratamiento pueden cambiarse dependiendo del protocolo de tratamiento que se utilice.

### Esterilidad en mujeres:

- Mujeres con anovulación (incluyendo SOPQ):

El objetivo del tratamiento con Menopur es desarrollar un único folículo de Graaf maduro desde el que el ovocito maduro se liberará después de la administración de gonadotropina coriónica (hCG).

El tratamiento con Menopur comenzará dentro de los 7 días iniciales del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de Menopur es 75-150 UI diarias, que podrá mantenerse durante al menos 7 días. Basándose en la monitorización clínica (incluyendo sólo ecografía ovárica, o en combinación con determinaciones de niveles de estradiol) la dosis posterior se ajustará de acuerdo a la respuesta individual de la paciente. Los ajustes en las dosis no deberán realizarse más frecuentemente que una vez cada 7 días. El incremento de dosis recomendada es 37,5 UI por ajuste, y no deberá exceder 75 UI. La dosis máxima diaria no deberá ser mayor de 225 UI. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, se deberá abandonar el ciclo y la paciente volverá a comenzar el tratamiento con una dosis inicial mayor que la del ciclo interrumpido.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se administrará una inyección única de 5.000 a 10.000 UI de hCG, un día después de la última inyección de Menopur. Se recomienda a la paciente tener coitos el mismo día y el día siguiente a la administración de hCG. Se puede realizar inseminación intrauterina alternativamente.

Si se obtuviera una respuesta excesiva al tratamiento con Menopur se deberá retirar y aplazar la administración de hCG y la paciente usará un método anticonceptivo o se abstendrá de tener coitos hasta que comience el siguiente ciclo menstrual.

Si se administra una dosis de hMG de alta pureza demasiado elevada a una determinada persona, la posterior administración de hCG puede provocar una hiperestimulación ovárica no deseada.

- Mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo folicular múltiple en técnicas de reproducción asistida (TRA):

De acuerdo con los ensayos clínicos de Menopur que conllevan supresión con agonistas de GnRH, el tratamiento con Menopur deberá comenzar aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento agonista. La dosis inicial recomendada de Menopur es 150-225 UI diariamente durante al menos los 5 primeros días de tratamiento. Basados en la monitorización clínica (incluyendo sólo ecografía ovárica o preferiblemente en combinación con determinaciones de niveles de estradiol) las dosis posteriores se deberán ajustar de acuerdo a la respuesta individual de la paciente, y no deberán exceder 150 UI por ajuste. La dosis máxima diaria administrada no deberá ser mayor de 450 UI y en la mayoría de los casos, no se recomienda la dosis durante más de 20 días.

En protocolos que no conllevan supresión con agonistas de GnRH, el tratamiento con Menopur deberá comenzar el día 2 ó 3 del ciclo menstrual. Se recomienda usar los intervalos y regímenes de dosis de administración sugeridos anteriormente para los protocolos bajo supresión con agonistas de GnRH.

Cuando un número adecuado de folículos hayan alcanzado un tamaño adecuado, se administrará una inyección única de hasta 10.000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final previamente a la recuperación de los ovocitos. Se debe seguir un estrecho control de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG. Si se obtiene una respuesta excesiva a Menopur el tratamiento deberá detenerse y no administrar hCG, y las pacientes usarán métodos anticonceptivos de barrera o abstinencia hasta el comienzo del próximo ciclo menstrual.

#### Esterilidad en hombres:

- Inicialmente, se administran 1.000-3.000 UI de hCG 3 veces a la semana hasta alcanzar un nivel sérico de testosterona normal. Después se administra una dosis adicional, por vía IM, de 75-150 UI de hMG de alta pureza 3 veces a la semana durante varios meses.

#### Población pediátrica

**Menopur no debe utilizarse en la población pediátrica.**

### Vía de administración

Menopur se administra vía subcutánea o intramuscular tras la reconstitución con el solvente proporcionado. La posología es idéntica para la administración subcutánea e intramuscular.

### Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

El tratamiento se iniciará bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad. Se deberá reconstituir el polvo inmediatamente antes de su uso. Para evitar inyecciones de grandes volúmenes se pueden disolver hasta 3 viales del polvo en 1 ml de solvente proporcionado. Se debe evitar agitar vigorosamente. No se debe utilizar la solución si contiene partículas o si no está transparente

### Condición de venta: Venta con fórmula médica

- Inseto Versión PE\_CO\_EC\_VE\_PY\_BO\_MPUINJ\_LEAFLET\_20170524 se aprueba
- Información Para Prescribir Versión CO\_MPUINJ\_SPC\_ES\_20170524 se aprueba

### Normas farmacológicas: 9.1.8.0.N10

Menotropina (gonadotropina menopáusica humana hmg) 75UI equivalente a 75 U.I. de FSH (hormona foliculo estimulante) y 75 U.I. de LH (hormona luteinizante)  
Gonadotropina (Hormona liberadora de gonadotropinas) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 75 UI / Ampolla

### 3.2.3.9 VENBIG 500 UI/10 mL

Expediente : 19992758  
Radicado : 2017072126 / 2017166991  
Fecha : 16/11/2017  
Interesado : Kedrion Spa  
Fabricante : kedrion s.p.a.

### Composición:

Cada 1 ml de solución contiene: proteínas de plasma humana 50 mg que contienen al menos 95% de inmunoglobulina humana con anticuerpos antihepatitis B no menos de 50 U.I.

Forma Farmacéutica: Polvo y disolvente para solución para infusión

Indicaciones: Este medicamento pertenece a un grupo farmacoterapéutico denominado sueros inmunes e inmunoglobulinas.

Venbig es una solución de inmunoglobulinas (proteínas que tienen la función de anticuerpos) humanas anti hepatitis B para uso endovenoso y se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por el virus de la hepatitis B en combinación con la terapia antiviral.
- Para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B:
  - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
  - en pacientes en hemodiálisis, siempre que la vacunación no haya sido eficaz;
  - en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B;

En sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti-hepatitis B no estimables) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B.

Contraindicaciones: No use VENBIG:

Si es alérgico a la inmunoglobulina humana o a cualquier otro de los componentes de este medicamento.

Precauciones y advertencias: Consulte a su médico, antes de empezar a usar VENBIG. La oclusión de un vaso sanguíneo (trombosis) se ha asociado con la administración de inmunoglobulinas normales para uso endovenoso. Por lo tanto, el médico debe actuar con especial atención en la administración de este medicamento si usted presenta factores de riesgo trombótico.

Los niveles de anticuerpos anti-HBs presentes en su sangre deben ser controlados regularmente.

El médico debe respetar estrictamente la velocidad de infusión recomendada en el punto 3 “Cómo usar VENBIG”; esta condición es fundamental ya que algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden ser asociadas a la velocidad de infusión. Además, usted debe estar bajo control y observación adecuados durante todo el periodo de infusión, a fin de detectar la manifestación de cualquier síntoma.

En caso de reacciones adversas, su médico puede decidir si reducir la velocidad de infusión o detener la misma. Además, su médico decidirá el tipo de tratamiento requerido de acuerdo con la naturaleza y la gravedad del efecto adverso.

VENBIG contiene pequeñas cantidades de IgA. Si usted tiene una deficiencia de IgA, podría estar a riesgo de desarrollar potencialmente anticuerpos anti-IgA y podría desarrollar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes de la sangre con IgA. Su médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con Venbig contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden causar una reducción de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en el caso de que usted haya tolerado tratamientos previos con inmunoglobulinas humanas.

Si sufre de insuficiencia renal, su médico debe considerar la interrupción del tratamiento con Ig EV. También cuando los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal han sido asociados al uso de muchos productos autorizados a base de Ig EV que contienen diversos excipientes como la sacarosa, la glucosa y la maltosa; los excipientes que contienen sacarosa como estabilizante, representan un altísimo porcentaje del número total. En los pacientes con riesgo por insuficiencia renal aguda o por reacciones adversas tromboembólicas, los productos a base de Ig EV deben ser administrados a la velocidad más baja de infusión y dosis practicables.

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico determina la inmediata interrupción de la inyección. En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico estándar para el shock.

Informe a su médico si al menos una de esas condiciones arriba mencionadas se aplica a usted. Su médico prestará particular atención al prescribirle y administrarle VENBIG.

Después de la terapia con inmunoglobulinas humanas para uso endovenoso, se puede desarrollar anemia hemolítica debido al aumento de captación de glóbulos rojos. Durante el tratamiento con Ig EV, usted será monitorizado para detectar signos clínicos y síntomas de hemólisis.

#### Análisis de sangre

Venbig puede interferir con algunos análisis de sangre debido al aumento temporal de diversos anticuerpos que, después de la infusión de inmunoglobulinas se transmiten pasivamente a la sangre; este aumento de anticuerpos puede hacer que algunos análisis de sangre tengan un resultado que podría no ser correcto. La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios, por ej. A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), puede interferir con algunas pruebas serológicas para la detección de los anticuerpos de los glóbulos rojos, por ejemplo la prueba directa de la antiglobulina (prueba de Coombs).

#### Seguridad viral

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- el control de cada donación y pool de plasma para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;
- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de VENBIG, se registren el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

#### Niños

No se requieren medidas o monitorizaciones específicas.

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, o en periodo de lactancia, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

En las mujeres embarazadas y en las madres que están amamantando, se debe usar Venbig con cuidado.

La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

Venbig no altera o altera ligeramente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Venbig contiene sodio y sacarosa

Este medicamento contiene 3,6 mg de sodio por ml (3.565 mg/ml). Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta de sodio controlado, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

El medicamento contiene hasta 92 mg de sacarosa por ml (91,9 mg/ml). Tener en cuenta en pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si observa uno de los siguientes efectos adversos, consulte inmediatamente con el médico o contacte con el hospital más cercano:

- Reacción alérgica (hipersensibilidad). Este efecto adverso en algunos casos puede desarrollar una reacción alérgica aguda (shock anafiláctico).
- Insuficiencia renal aguda

Otros efectos adversos:

- Dolor de cabeza
- Latido cardíaco acelerado (taquicardia)
- Disminución de la presión sanguínea (hipotensión)
- Náusea
- Vómito
- Reacciones cutáneas, rubefacción (eritema), picazón, prurito
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Fiebre
- Malestar
- Escalofríos

En cuanto al riesgo relativo a los agentes transmisibles, ver la sección 2 "Qué necesita saber antes de empezar a usar Venbig".

### Otros efectos adversos en niños

No hay datos específicos disponibles en la población pediátrica.

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### Si usa más Venbig del que debe

No se conocen los efectos de la sobredosis.

### Interacciones:

Informe al médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

Las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B para uso endovenoso no deben ser mezcladas con otros productos medicinales.

### Vacunas compuestas por virus vivos atenuados

Venbig puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses. Después de la administración de Venbig debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

Las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B deben ser administradas 3 o 4 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados; en caso de que la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B sea necesaria antes, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B

### Vía de administración: Infusión Intravenosa

### Dosificación y Grupo etario:

Venbig puede ser administrado solo en hospitales, clínicas y sanatorios por parte de médicos u operadores sanitarios.

La dosificación y el esquema de tratamiento dependen de la indicación; el médico establecerá la dosis y el tratamiento adaptado para usted.

Al comenzar la infusión, usted recibirá Venbig a la velocidad mínima de infusión. Si tolera bien la velocidad aplicada, su médico podrá aumentar gradualmente la velocidad de infusión.

Para mayor información, consultar la sección “La siguiente información está destinada exclusivamente a los médicos u operadores sanitarios”.

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. 2017012028 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

**CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2017, 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 con la siguiente información

**Composición:**

Cada 1 ml de solución contiene: proteínas de plasma humana 50 mg que contienen al menos 95% de inmunoglobulina humana con anticuerpos antihepatitis B no menos de 50 U.I.

**Forma Farmacéutica:** Polvo y disolvente para solución para infusión

**Indicaciones:** Este medicamento pertenece a un grupo farmacoterapéutico denominado sueros inmunes e inmunoglobulinas.

Venbig es una solución de inmunoglobulinas (proteínas que tienen la función de anticuerpos) humanas anti hepatitis B para uso endovenoso y se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por el virus de la hepatitis B en combinación con la terapia antiviral.
- Para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B:
  - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
  - en pacientes en hemodiálisis, siempre que la vacunación no haya sido eficaz;
  - en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B;

En sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti-hepatitis B no estimables) y para los cuales se

requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B.

**Contraindicaciones: No use VENBIG:**

Si es alérgico a la inmunoglobulina humana o a cualquier otro de los componentes de este medicamento.

**Precauciones y advertencias: Consulte a su médico, antes de empezar a usar VENBIG.**

La oclusión de un vaso sanguíneo (trombosis) se ha asociado con la administración de inmunoglobulinas normales para uso endovenoso. Por lo tanto, el médico debe actuar con especial atención en la administración de este medicamento si usted presenta factores de riesgo trombótico.

Los niveles de anticuerpos anti-HBs presentes en su sangre deben ser controlados regularmente.

El médico debe respetar estrictamente la velocidad de infusión recomendada en el punto 3 “Cómo usar VENBIG”; esta condición es fundamental ya que algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden ser asociadas a la velocidad de infusión. Además, usted debe estar bajo control y observación adecuados durante todo el periodo de infusión, a fin de detectar la manifestación de cualquier síntoma.

En caso de reacciones adversas, su médico puede decidir si reducir la velocidad de infusión o detener la misma. Además, su médico decidirá el tipo de tratamiento requerido de acuerdo con la naturaleza y la gravedad del efecto adverso.

VENBIG contiene pequeñas cantidades de IgA. Si usted tiene una deficiencia de IgA, podría estar a riesgo de desarrollar potencialmente anticuerpos anti-IgA y podría desarrollar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes de la sangre con IgA. Su médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con Venbig contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden causar una reducción de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en el caso de que usted haya tolerado tratamientos previos con inmunoglobulinas humanas.

Si sufre de insuficiencia renal, su médico debe considerar la interrupción del tratamiento con Ig EV. También cuando los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal han sido asociados al uso de muchos productos autorizados a base de Ig EV que contienen diversos excipientes como la sacarosa, la glucosa y

la maltosa; los excipientes que contienen sacarosa como estabilizante, representan un altísimo porcentaje del número total. En los pacientes con riesgo por insuficiencia renal aguda o por reacciones adversas tromboembólicas, los productos a base de Ig EV deben ser administrados a la velocidad más baja de infusión y dosis practicables.

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico determina la inmediata interrupción de la inyección. En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico estándar para el shock.

Informe a su médico si al menos una de esas condiciones arriba mencionadas se aplica a usted. Su médico prestará particular atención al prescribirle y administrarle VENBIG.

Después de la terapia con inmunoglobulinas humanas para uso endovenoso, se puede desarrollar anemia hemolítica debido al aumento de captación de glóbulos rojos. Durante el tratamiento con Ig EV, usted será monitorizado para detectar signos clínicos y síntomas de hemólisis.

#### Análisis de sangre

Venbig puede interferir con algunos análisis de sangre debido al aumento temporal de diversos anticuerpos que, después de la infusión de inmunoglobulinas se transmiten pasivamente a la sangre; este aumento de anticuerpos puede hacer que algunos análisis de sangre tengan un resultado que podría no ser correcto. La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios, por ej. A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), puede interferir con algunas pruebas serológicas para la detección de los anticuerpos de los glóbulos rojos, por ejemplo la prueba directa de la antiglobulina (prueba de Coombs).

#### Seguridad viral

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- el control de cada donación y pool de plasma para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;
- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la

posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de VENBIG, se registren el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

#### Niños

No se requieren medidas o monitorizaciones específicas.

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, o en periodo de lactancia, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

En las mujeres embarazadas y en las madres que están amamantando, se debe usar Venbig con cuidado.

La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

#### Conducción de vehículos y uso de maquinaria

Venbig no altera o altera ligeramente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

### Venbig contiene sodio y sacarosa

Este medicamento contiene 3,6 mg de sodio por ml (3.565 mg/ml). Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta de sodio controlado, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

El medicamento contiene hasta 92 mg de sacarosa por ml (91,9 mg/ml). Tener en cuenta en pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda.

### Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si observa uno de los siguientes efectos adversos, consulte inmediatamente con el médico o contacte con el hospital más cercano:

- Reacción alérgica (hipersensibilidad). Este efecto adverso en algunos casos puede desarrollar una reacción alérgica aguda (shock anafiláctico).
- Insuficiencia renal aguda

### Otros efectos adversos:

- Dolor de cabeza
- Latido cardiaco acelerado (taquicardia)
- Disminución de la presión sanguínea (hipotensión)
- Náusea
- Vómito
- Reacciones cutáneas, rubefacción (eritema), picazón, prurito
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Fiebre
- Malestar
- Escalofríos

En cuanto al riesgo relativo a los agentes transmisibles, ver la sección 2 "Qué necesita saber antes de empezar a usar Venbig".

### Otros efectos adversos en niños

No hay datos específicos disponibles en la población pediátrica.

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### Si usa más Venbig del que debe

No se conocen los efectos de la sobredosis.

#### **Interacciones:**

Informe al médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

Las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B para uso endovenoso no deben ser mezcladas con otros productos medicinales.

#### **Vacunas compuestas por virus vivos atenuados**

Venbig puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses. Después de la administración de Venbig debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

Las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B deben ser administradas 3 o 4 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados; en caso de que la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B sea necesaria antes, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B

#### **Vía de administración: Infusión Intravenosa**

#### **Dosificación y Grupo etario:**

Venbig puede ser administrado solo en hospitales, clínicas y sanatorios por parte de médicos u operadores sanitarios.

La dosificación y el esquema de tratamiento dependen de la indicación; el médico establecerá la dosis y el tratamiento adaptado para usted.

Al comenzar la infusión, usted recibirá Venbig a la velocidad mínima de infusión. Si tolera bien la velocidad aplicada, su médico podrá aumentar gradualmente la velocidad de infusión.

Para mayor información, consultar la sección “La siguiente información está destinada exclusivamente a los médicos u operadores sanitarios”.

#### **Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Normas farmacológicas J06BB04 Inmunoglobulina humana antihepatitis B polvo para reconstituir a solución para infusión 50 UI / mL (500 UI / Vial X 10 mL; Vial X 40 mL)**

### 3.2.3.10 VIALEBEX® 20g / 100 mL

Expediente : 20049988  
 Radicado : 2017094591 / 2017167390  
 Fecha : 17/11/2017  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
 Fabricante : LFB Biomedicaments - LILLE

Composición: Cada vial por 100mL contiene 20g de Albumina Humana De Origen Plasmático

Forma farmacéutica: Solución inyectable para perfusión

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen sanguíneo circulante cuando se ha demostrado una deficiencia en el volumen y que la utilización de un coloide es adecuada.

La elección de albumina en vez de un coloide artificial depende de la situación clínica del paciente, basada en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la albumina o cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:  
 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de alergia o de reacción anafiláctica, la administración debe ser suspendida inmediatamente. En caso de shock, se debe instaurar el tratamiento sistemático.

En todas las situaciones en donde la hipovolemia con sus consecuencias y la hemodilución pueden representar un riesgo particular para el paciente, se debe utilizar la albumina con precaución. Estas condiciones son por ejemplo: insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, edema pulmonar, diátesis hemorrágicas, anemia severa, anuria.

El poder coloide-osmótico de la albumina humana a 200 mg/mL (20%) es cuatro veces superior a la del plasma. Por consiguiente después de la administración de albumina concentrada, es conveniente tomar las medidas necesarias para asegurar una hidratación adaptada al paciente, que debe ser vigilada, con el fin de prevenir toda sobre carga circulatoria y toda hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana a 200 mg/mL (20%) son relativamente poco concentradas en electrolitos comparada con las soluciones de albumina humana a 40-50 mg/mL (4-5 %). los resultados electrolíticos del paciente deben ser vigilados después de la administración de la albumina se deben tomar las medidas necesarias para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.

La solución de albumina no se debe diluir con agua para preparaciones inyectables debido a riesgo de hemólisis en el paciente.

Es necesario el seguimiento a la coagulación y al hematocrito después de la administración de un volumen importante. Se debe tener cuidado de asegurar una sustitución adaptada de los otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos , plaquetas y eritrocitos)

Se puede producir una hipovolemia cuando la posología y el flujo de administración no se adaptan al estado circulatorio del paciente, se debe interrumpir de inmediato la inyección en el momento en que aparezcan los primeros signos de sobre carga cardiovascular (cefaleas, disnea, turgencia de las venas yugulares vascular) o un aumento de la presión arterial, de la presión venosa o de un edema pulmonar.

Este medicamento contiene sodio (EEN marzo de 2009). Este medicamento contiene: 2,8 mg de sodio por ml, es decir 280 mg por vial o bolsa de 100 ml y 140 mg por vial o bolsa de 50 ml. esto debe ser tomado en consideración para los pacientes con una estricta dieta baja en sal.

Las medidas habituales de prevención de riesgo de transmisión de agentes infecciosos por los medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, incluyen la selección clínica de los donantes, la búsqueda de los marcadores específicos de infección en cada donador y sobre el pool de plasma así como la puesta en marcha en el procedimiento de manufactura de etapas efectivas para la inactivación/eliminación viral. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, no se puede excluir totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto aplica también a los virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

No se ha reportado ningún tipo de contaminación viral por la albumina humana fabricada de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea Europea y los procedimientos establecidos.

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas, que son para la mayoría de ellas síntomas de alergia, han sido reportadas durante la vigilancia posterior a la comercialización:

Trastornos cardiacos:

Taquicardia

Desórdenes gastrointestinales:

Náuseas vómitos

Trastornos generales y condición del sitio de administración:

Sensación de ardor y hormigueo en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, debilidad

Trastornos del sistema inmunológico:

Hipersensibilidad, reacciones alérgicas generalizadas o localizadas, shock anafiláctico

Trastornos del sistema nervioso:

Somnolencia, cefalalgia, hormigueo

Desórdenes psiquiátricos:

Inquietud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Opresión en el tórax, disnea, broncoespasmo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Edema de Quincke, enrojecimiento, prurito, reacciones de urticaria localizadas o generalizadas

Trastornos vasculares:

Choque, hipotensión arterial, enrojecimiento.

Muy raramente, pueden ocurrir reacciones severas tales como shock severo. En estos casos, la infusión debe ser suspendida y debe iniciarse un tratamiento adecuado.

Rara vez, se pueden producir reacciones leves como rubor, urticaria, fiebre y náuseas. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se reduce la velocidad de infusión o se detiene la infusión.

Para la seguridad respecto a los agentes transmisibles

La notificación de las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Esto permite el seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud, que informen cualquier sospecha de reacciones adversas

Interacciones: Hasta la fecha no se conocen interacciones de la albumina con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Posología y forma de administración

La concentración, la posología y la velocidad de administración deben estar adaptadas a cada caso particular.

### Dosis

La dosis a administrar depende de la estatura y peso del paciente, de la severidad del traumatismo o de la afección y de las pérdidas líquidas y proteicas continuas. La dosis necesaria debe ser determinada en función del volumen circulante a restaurar y no en función de las tasas plasmáticas de albumina.

Después de la administración de albumina humana, los siguientes parámetros hemodinámicos se deben controlar de forma periódica:

- Presión arterial y pulso
- Presión venosa central
- Presión arterial pulmonar
- Diuresis
- Electrolitos
- Hematocrito/hemoglobina

Este medicamento se puede utilizar en los prematuros y en los pacientes dializados.

### Forma y vía de administración

La albumina humana puede ser administrada directamente por vía intravenosa o después de dilución con una solución isotónica por ejemplo, de glucosa a 50 mg/mL (5%) o solución de cloruro de sodio a 9 mg/mL (0.9 %).

El flujo de administración debe ser adaptado a cada caso particular y a sus diferentes indicaciones.

En los intercambios plasmáticos, el flujo de administración se debe ajustar a las tasas de depuración.

Para instrucciones sobre la dilución y manipulación del producto antes de la administración.

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. 2017013225 emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.3.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Mayo de 2013
- Información para prescribir versión Abril de 2017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.3.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación con la siguiente información

**Composición:** Cada vial por 100mL contiene 20g de Albumina Humana De Origen Plasmático

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable para perfusión

**Indicaciones:** Restauración y mantenimiento del volumen sanguíneo circulante cuando se ha demostrado una deficiencia en el volumen y que la utilización de un coloide es adecuada.

La elección de albumina en vez de un coloide artificial depende de la situación clínica del paciente, basada en recomendaciones oficiales.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la albumina o cualquiera de sus excipientes.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

En caso de alergia o de reacción anafiláctica, la administración debe ser suspendida inmediatamente. En caso de shock, se debe instaurar el tratamiento sistemático.

En todas las situaciones en donde la hipovolemia con sus consecuencias y la hemodilución pueden representar un riesgo particular para el paciente, se debe utilizar la albumina con precaución. Estas condiciones son por ejemplo: insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, edema pulmonar, diátesis hemorrágicos, anemia severa, anuria.

El poder coloide-osmótico de la albumina humana a 200 mg/mL (20%) es cuatro veces superior a la del plasma. Por consiguiente después de la administración de albumina concentrada, es conveniente tomar las medidas necesarias para

asegurar una hidratación adaptada al paciente, que debe ser vigilada, con el fin de prevenir toda sobre carga circulatoria y toda hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana a 200 mg/mL (20%) son relativamente poco concentradas en electrolitos comparada con las soluciones de albumina humana a 40-50 mg/mL (4-5 %). los resultados electrolíticos del paciente deben ser vigilados después de la administración de la albumina se deben tomar las medidas necesarias para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.

La solución de albumina no se debe diluir con agua para preparaciones inyectables debido a riesgo de hemolisis en el paciente.

Es necesario el seguimiento a la coagulación y al hematocrito después de la administración de un volumen importante. Se debe tener cuidado de asegurar una sustitución adaptada de los otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos , plaquetas y eritrocitos)

Se puede producir una hipovolemia cuando la posología y el flujo de administración no se adaptan al estado circulatorio del paciente, se debe interrumpir de inmediato la inyección en el momento en que aparezcan los primeros signos de sobre carga cardiovascular (cefaleas, disnea, turgencia de las venas yugulares vascular) o un aumento de la presión arterial, de la presión venosa o de un edema pulmonar.

Este medicamento contiene sodio (EEN marzo de 2009). Este medicamento contiene: 2,8 mg de sodio por ml, es decir 280 mg por vial o bolsa de 100 ml y 140 mg por vial o bolsa de 50 ml. esto debe ser tomado en consideración para los pacientes con una estricta dieta baja en sal.

Las medidas habituales de prevención de riesgo de transmisión de agentes infecciosos por los medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, incluyen la selección clínica de los donantes, la búsqueda de los marcadores específicos de infección en cada donador y sobre el pool de plasma así como la puesta en marcha en el procedimiento de manufactura de etapas efectivas para la inactivación/eliminación viral. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, no se puede excluir totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto aplica también a los virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

No se ha reportado ningún tipo de contaminación viral por la albumina humana fabricada de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea Europea y los procedimientos establecidos.

**Reacciones adversas:** Las siguientes reacciones adversas, que son para la mayoría de ellas síntomas de alergia, han sido reportadas durante la vigilancia posterior a la comercialización:

**Trastornos cardiacos:**

**Taquicardia**

**Desórdenes gastrointestinales:**

**Náuseas vómitos**

**Trastornos generales y condición del sitio de administración:**

**Sensación de ardor y hormigueo en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, debilidad**

**Trastornos del sistema inmunológico:**

**Hipersensibilidad, reacciones alérgicas generalizadas o localizadas, shock anafiláctico**

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Somnolencia, cefalalgia, hormigueo**

**Desórdenes psiquiátricos:**

**Inquietud**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

**Opresión en el tórax, disnea, broncoespasmo**

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

**Edema de Quincke, enrojecimiento, prurito, reacciones de urticaria localizadas o generalizadas**

**Trastornos vasculares:**

**Choque, hipotensión arterial, enrojecimiento.**

Muy raramente, pueden ocurrir reacciones severas tales como shock severo. En estos casos, la infusión debe ser suspendida y debe iniciarse un tratamiento adecuado.

Rara vez, se pueden producir reacciones leves como rubor, urticaria, fiebre y náuseas. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se reduce la velocidad de infusión o se detiene la infusión.

**Para la seguridad respecto a los agentes transmisibles**

La notificación de las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Esto permite el seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud, que informen cualquier sospecha de reacciones adversas

**Interacciones:** Hasta la fecha no se conocen interacciones de la albumina con otros medicamentos

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:** Posología y forma de administración

La concentración, la posología y la velocidad de administración deben estar adaptadas a cada caso particular.

**Dosis**

La dosis a administrar depende de la estatura y peso del paciente, de la severidad del traumatismo o de la afección y de las pérdidas líquidas y proteicas continuas. La dosis necesaria debe ser determinada en función del volumen circulante a restaurar y no en función de las tasas plasmáticas de albumina.

Después de la administración de albumina humana, los siguientes parámetros hemodinámicos se deben controlar de forma periódica:

- Presión arterial y pulso
- Presión venosa central
- Presión arterial pulmonar
- Diuresis
- Electrolitos
- Hematocrito/hemoglobina

Este medicamento se puede utilizar en los prematuros y en los pacientes dializados.

**Forma y vía de administración**

La albumina humana puede ser administrada directamente por vía intravenosa o después de dilución con una solución isotónica por ejemplo, de glucosa a 50 mg/mL (5%) o solución de cloruro de sodio a 9 mg/mL (0.9 %).

El flujo de administración debe ser adaptado a cada caso particular y a sus diferentes indicaciones.

En los intercambios plasmáticos, el flujo de administración se debe ajustar a las tasas de depuración.

Para instrucciones sobre la dilución y manipulación del producto antes de la administración.

### Condición de venta: Venta con fórmula médica

En cuanto al Inserto versión Mayo de 2013 y la Información para prescribir versión Abril de 2017 la sala recomienda su aprobación

#### 3.2.3.11 AIMAFIX® 500

Expediente : 230598  
 Radicado : 2017098772 / 2017166052  
 Fecha : 15/11/2017  
 Interesado : Kedrion S.P.A  
 Fabricante : Kedrion S.p.A

Composición: Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor IX de coagulación humano

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución para infusión

Indicaciones: Aimafix es una solución que contiene el factor IX de coagulación derivado de sangre humana. El factor IX es una proteína con acción antihemorrágica. Aimafix se utiliza en las siguientes terapias:

- Tratamiento y profilaxis (prevención) de la hemorragia en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX)
- Manejo de la deficiencia adquirida del factor IX

Contraindicaciones: No utilice AIMAFIX si es alérgico al factor IX o a alguno de los ingredientes de este medicamento.

Precauciones y advertencias: Antes de utilizar AIMAFIX hable con su médico o farmacéutico. Como ocurre con todos los productos de proteínas intravenosas, es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad tipo alérgico. AIMAFIX contiene trazas de proteínas humanas diferentes al factor IX. Si durante la administración de este medicamento observa alguno de los síntomas listados a continuación, interrumpa inmediatamente la utilización del medicamento y contacte a su médico ya que estos síntomas podrían ser signos iniciales de una reacción alérgica.

Pueden presentarse los siguientes síntomas:

- Urticaria,
- Urticaria generalizada
- Opresión en el pecho
- Sibilancias
- Hipotensión (disminución de la tensión arterial)

En caso de choque, el médico deberá realizar el tratamiento estándar para choque.

Si tiene antecedentes de reacciones alérgicas inducidas por heparina debe evitar la utilización de medicamentos que contenga esta sustancia. Después del tratamiento repetido con productos del factor IX de coagulación de plasma humano, los pacientes deben controlarse con relación al desarrollo de anticuerpos (inhibidores) neutralizantes.

Existen reportes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de anticuerpos que neutralizan el factor IX (inhibidores) y reacciones alérgicas. Por tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben evaluarse con relación a la presencia de inhibidores. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden estar en mayor riesgo de anafilaxis (reacción alérgica severa y rápida) con la reexposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con productos que contienen al factor IX, las administraciones iniciales del factor IX deben realizarse, de acuerdo con el criterio del médico tratante, bajo observación médica donde pueda suministrarse la atención médica apropiada para reacciones alérgicas.

#### Tromboembolismo

Como la utilización de concentrados del factor IX se ha asociado históricamente con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas (complicaciones debidas a la producción anormal de coágulos de sangre), el riesgo es mayor con preparaciones de baja pureza, la utilización de productos que contienen el factor IX puede ser potencialmente peligrosa en pacientes con signos de fibrinólisis (disolución anormal de coágulos de fibrina que puede causar hemorragia) y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID, síndrome de trombohemorrágico adquirido). Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, debe iniciarse vigilancia clínica con relación a signos iniciales de coagulopatía trombótica y de consumo con las pruebas biológicas apropiadas cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes postoperatorios o en riesgo de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con AIMAFIX con respecto al riesgo de estas complicaciones.

#### Seguridad viral de AIMAFIX

Cuando los medicamentos se fabrican de sangre o plasma humano, se implementan algunas medidas para evitar que se transmitan infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- Selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma, y verificación de que no existe el riesgo de que porten infecciones
- Pruebas de cada donación y mezclas de plasmas para determinar la presencia de virus o infecciones.

Los fabricantes de estos productos también incluyen medidas durante el procesamiento de la sangre o el plasma que puedan inactivar o remover los virus. A pesar de estas

medidas, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmitir una infección cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma. Esto también aplica a virus u otros patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus de envoltura tales como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus de la hepatitis A (VHA) sin envoltura.

Las medidas tomadas tienen valor limitado con relación a los virus sin envoltura como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria en mujeres embarazadas (infección fetal) y para las personas cuyo sistema inmune se encuentra deprimido o que tienen algún tipo de anemia (por ejemplo, enfermedad drepanocítica o anemia hemolítica).

El médico recomendará la vacunación apropiada contra la hepatitis A y B si recibe regularmente concentrados del factor IX derivados de plasma.

Con el fin de mantener una relación de los lotes de producto recibidos por el paciente, se recomienda que cada vez que se reciba una dosis de AIMAFIX, se documente el nombre y número de lote del producto.

y adolescentes

Los datos disponibles no son suficientes para recomendar la utilización de AIMAFIX en niños menores de 6 años de edad. Las advertencias y precauciones de uso listadas en esta sección aplican tanto a poblaciones de adultos como pediátricas.

Otros medicamentos y AIMAFIX

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tomar algún otro medicamento.

No se tiene conocimiento de interacciones del concentrado de factor IX de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

No debe mezclarse AIMAFIX con otros medicamentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o lactando, cree que puede estar embarazada o planea tener un hijo, solicite a su médico o farmacéuta asesoría antes de tomar este medicamento.

No se han realizado estudios sobre reproducción en animales con el factor IX. Debido a la rara ocurrencia de hemofilia B en mujeres, no se encuentra disponible experiencia de utilización del factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, el factor IX debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia únicamente si está claramente indicado.

Conducción de vehículos y operación de máquinas

AIMAFIX no influye o influye de forma poco significativa sobre la capacidad de conducir vehículos y operar máquinas.

AIMAFIX contiene sodio y heparina

AIMAFIX 500 UI/10 ml contiene 41 mg de sodio. Deberá tenerse en cuenta esta información si se está bajo un régimen de dieta con control de sodio.

Este medicamento contiene heparina. La heparina puede producir reacciones alérgicas y reducir el recuento de glóbulos rojos que puede afectar el sistema de coagulación sanguínea. Si tiene antecedentes de reacciones alérgicas inducidas por heparina debe evitar la utilización de medicamentos que contienen heparina

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, AIMAFIX puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Con la utilización de AIMAFIX pueden presentarse reacciones adversas conocidas por estar asociadas con la administración del factor IX de coagulación de plasma humano.

Si observa alguno de estos efectos secundarios, hable inmediatamente con su médico o contacte al hospital más cercano:

- Reacciones alérgicas serias (hipersensibilidad): inflamación rápida de la piel y las mucosas (angioedema). Este efecto secundario se ha observado raramente, y puede en algunos casos progresar a reacciones alérgicas agudas serias (anafilaxis), incluido choque.
- Se ha reportado síndrome nefrótico (condición de insuficiencia renal severa caracterizada por la pérdida de proteínas en la orina con reducción posterior de los niveles normales de proteína en la sangre) después de intento de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.
- Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor IX. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En dichos casos, se recomienda que se contacte un centro especializado en hemofilia.
- Existe un posible riesgo de eventos tromboembólicos (producción anormal de coágulos de sangre) después de la administración de productos del factor IX, con un mayor riesgo para las preparaciones de baja pureza. La utilización de los productos del factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada (coagulación diseminada en vasos sanguíneos), trombosis venosa (coágulos de sangre en las venas) y embolia pulmonar (coágulos de sangre en los pulmones). La utilización de factor IX de alta pureza raramente se asocia con dichos efectos secundarios.

Otros efectos secundarios:

- Ardor y picazón en el área de infusión
- Resfriados, rubefacción, urticaria, erupciones en todo el cuerpo (urticaria generalizada)
- Cefalea
- Disminución de la tensión arterial (hipotensión), agitación, excesivos latidos cardíacos (taquicardia), opresión en el pecho, sibilancias
- Somnolencia (letargia)
- Picazón o pérdida de la sensibilidad en las extremidades u otras partes del cuerpo (parestesia)
- Náusea, vómito

Estos efectos secundarios se han observado raramente, y pueden en algunos casos, progresar a anafilaxia severa (reacción alérgica rápida y severa), incluido choque. En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia severa (reacción alérgica rápida y severa), y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX.

- Fiebre

Efectos secundarios adicionales en niños y adolescentes

No se encuentran disponibles datos específicos para población pediátrica.

Reporte de efectos secundarios

Si presenta efectos secundarios, hable con su médico o enfermera. Esto incluye posibles efectos secundarios no listados en este prospecto. Puede también reportar efectos secundarios vía el sistema de reporte nacional.

Mediante el reporte de efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información de la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tomar algún otro medicamento.

No se tiene conocimiento de interacciones del concentrado de factor IX de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

No debe mezclarse Aimafix con otros medicamentos.

Vía de administración: Uso intravenoso. El producto debe administrarse via intravenosa por inyección o infusión lenta

### Dosificación y Grupo etario:

Utilice este medicamento exactamente como se lo indique el médico. Verifique con el médico o farmacéutico si tiene alguna duda.

Si se está autoadministrando el producto, utilice AIMAfix exactamente como se indica en las instrucciones incluidas en “Instrucciones de uso apropiado”.

Utilice únicamente el equipo de inyección o infusión suministrado en el empaque ya que el tratamiento puede fallar como consecuencia de la absorción del factor IX de coagulación de plasma humano en las superficies internas de algunos equipos de infusión.

Si tiene dudas hable con su médico.

El tratamiento debe iniciarse bajo supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia.

Su médico definirá la dosis y duración apropiada del tratamiento dependiendo de la severidad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y grado de la hemorragia y de la condición clínica.

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración deberá siempre orientarse hacia la eficacia clínica en cada caso.

Los productos del factor IX raramente requieren administrarse más de una vez al día. Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las infusiones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es particularmente indispensable el monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de análisis de la coagulación (actividad del factor IX plasmático).

La respuesta al factor IX puede variar en cada paciente, alcanzando niveles diferentes de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

Información adicional relacionada con la posología y duración del tratamiento se anexan al final de este inserto de empaque en la sección dedicada a médicos y profesionales de la salud.

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.

2017013223 emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.3.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017098772

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2017, 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 con la siguiente información

**Composición:** Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor IX de coagulación humano

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

**Indicaciones:** Aimafix es una solución que contiene el factor IX de coagulación derivado de sangre humana. El factor IX es una proteína con acción antihemorrágica. Aimafix se utiliza en las siguientes terapias:

- Tratamiento y profilaxis (prevención) de la hemorragia en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX)
- Manejo de la deficiencia adquirida del factor IX

**Contraindicaciones:** No utilice AIMAFIX si es alérgico al factor IX o a alguno de los ingredientes de este medicamento.

**Precauciones y advertencias:** Antes de utilizar AIMAFIX hable con su médico o farmacéutico. Como ocurre con todos los productos de proteínas intravenosas, es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad tipo alérgico. AIMAFIX contiene trazas de proteínas humanas diferentes al factor IX. Si durante la administración de este medicamento observa alguno de los síntomas listados a continuación, interrumpa inmediatamente la utilización del medicamento y contacte a su médico ya que estos síntomas podrían ser signos iniciales de una reacción alérgica.

Pueden presentarse los siguientes síntomas:

- Urticaria,
- Urticaria generalizada
- Opresión en el pecho
- Sibilancias

**- Hipotension (disminucion de la tension arterial)**

En caso de choque, el medico debera realizar el tratamiento estandar para choque.

Si tiene antecedentes de reacciones alergicas inducidas por heparina debe evitar la utilizacion de medicamentos que contenga esta sustancia. Despues del tratamiento repetido con productos del factor IX de coagulacion de plasma humano, los pacientes deben controlarse con relacion al desarrollo de anticuerpos (inhibidores) neutralizantes.

Existen reportes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de anticuerpos que neutralizan el factor IX (inhibidores) y reacciones alérgicas. Por tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben evaluarse con relación a la presencia de inhibidores. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden estar en mayor riesgo de anafilaxis (reacción alérgica severa y rápida) con la reexposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con productos que contienen al factor IX, las administraciones iniciales del factor IX deben realizarse, de acuerdo con el criterio del médico tratante, bajo observación médica donde pueda suministrarse la atención médica apropiada para reacciones alérgicas.

**Tromboembolismo**

Como la utilización de concentrados del factor IX se ha asociado históricamente con el desarrollo de complicaciones tromboembolicas (complicaciones debidas a la producción anormal de coágulos de sangre), el riesgo es mayor con preparaciones de baja pureza, la utilización de productos que contienen el factor IX puede ser potencialmente peligrosa en pacientes con signos de fibrinólisis (disolución anormal de coágulos de fibrina que puede causar hemorragia) y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID, síndrome de trombohemorrágico adquirido). Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, debe iniciarse vigilancia clínica con relación a signos iniciales de coagulopatía trombótica y de consumo con las pruebas biológicas apropiadas cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes postoperatorios o en riesgo de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con AIMAfix con respecto al riesgo de estas complicaciones.

**Seguridad viral de AIMAfix**

Cuando los medicamentos se fabrican de sangre o plasma humano, se implementan algunas medidas para evitar que se transmitan infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- Selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma, y verificación de que no existe el riesgo de que porten infecciones
- Pruebas de cada donación y mezclas de plasmas para determinar la presencia de virus o infecciones.

Los fabricantes de estos productos también incluyen medidas durante el procesamiento de la sangre o el plasma que puedan inactivar o remover los virus. A pesar de estas medidas, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmitir una infección cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma. Esto también aplica a virus u otros patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus de envoltura tales como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus de la hepatitis A (VHA) sin envoltura.

Las medidas tomadas tienen valor limitado con relación a los virus sin envoltura como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria en mujeres embarazadas (infección fetal) y para las personas cuyo sistema inmune se encuentra deprimido o que tienen algún tipo de anemia (por ejemplo, enfermedad drepanocítica o anemia hemolítica).

El médico recomendará la vacunación apropiada contra la hepatitis A y B si recibe regularmente concentrados del factor IX derivados de plasma.

Con el fin de mantener una relación de los lotes de producto recibidos por el paciente, se recomienda que cada vez que se reciba una dosis de AIMAfix, se documente el nombre y número de lote del producto.

y adolescentes

Los datos disponibles no son suficientes para recomendar la utilización de AIMAfix en niños menores de 6 años de edad. Las advertencias y precauciones de uso listadas en esta sección aplican tanto a poblaciones de adultos como pediátricas.

#### Otros medicamentos y AIMAfix

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tomar algún otro medicamento.

No se tiene conocimiento de interacciones del concentrado de factor IX de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

No debe mezclarse AIMAfix con otros medicamentos.

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o lactando, cree que puede estar embarazada o planea tener un hijo, solicite a su médico o farmacéuta asesoría antes de tomar este medicamento.

No se han realizado estudios sobre reproducción en animales con el factor IX. Debido a la rara ocurrencia de hemofilia B en mujeres, no se encuentra disponible experiencia de utilización del factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, el factor IX debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia únicamente si está claramente indicado.

#### Conducción de vehículos y operación de máquinas

AIMAFIX no influye o influye de forma poco significativa sobre la capacidad de conducir vehículos y operar máquinas.

#### AIMAFIX contiene sodio y heparina

AIMAFIX 500 UI/10 ml contiene 41 mg de sodio. Deberá tenerse en cuenta esta información si se está bajo un régimen de dieta con control de sodio.

Este medicamento contiene heparina. La heparina puede producir reacciones alérgicas y reducir el recuento de glóbulos rojos que puede afectar el sistema de coagulación sanguínea. Si tiene antecedentes de reacciones alérgicas inducidas por heparina debe evitar la utilización de medicamentos que contienen heparina

#### Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, AIMAFIX puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Con la utilización de AIMAFIX pueden presentarse reacciones adversas conocidas por estar asociadas con la administración del factor IX de coagulación de plasma humano.

Si observa alguno de estos efectos secundarios, hable inmediatamente con su médico o contacte al hospital más cercano:

- Reacciones alérgicas serias (hipersensibilidad): inflamación rápida de la piel y las mucosas (angioedema). Este efecto secundario se ha observado raramente, y puede en algunos casos progresar a reacciones alérgicas agudas serias (anafilaxis), incluido choque.
- Se ha reportado síndrome nefrótico (condición de insuficiencia renal severa caracterizada por la pérdida de proteínas en la orina con reducción posterior de los niveles normales de proteína en la sangre) después de intento de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.
- Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor IX. Si se presentan dichos inhibidores,

la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En dichos casos, se recomienda que se contacte un centro especializado en hemofilia.

- Existe un posible riesgo de eventos tromboembólicos (producción anormal de coágulos de sangre) después de la administración de productos del factor IX, con un mayor riesgo para las preparaciones de baja pureza. La utilización de los productos del factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada (coagulación diseminada en vasos sanguíneos), trombosis venosa (coágulos de sangre en las venas) y embolia pulmonar (coágulos de sangre en los pulmones). La utilización de factor IX de alta pureza raramente se asocia con dichos efectos secundarios.

Otros efectos secundarios:

- Ardor y picazón en el área de infusión
- Resfriados, rubefacción, urticaria, erupciones en todo el cuerpo (urticaria generalizada)
- Cefalea
  
- Disminución de la tensión arterial (hipotensión), agitación, excesivos latidos cardiacos (taquicardia), opresión en el pecho, sibilancias
- Somnolencia (letargia)
- Picazón o pérdida de la sensibilidad en las extremidades u otras partes del cuerpo (parestesia)
  
- Náusea, vómito

Estos efectos secundarios se han observado raramente, y pueden en algunos casos, progresar a anafilaxia severa (reacción alérgica rápida y severa), incluido choque. En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia severa (reacción alérgica rápida y severa), y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX.

- Fiebre

**Efectos secundarios adicionales en niños y adolescentes**

No se encuentran disponibles datos específicos para población pediátrica.

**Reporte de efectos secundarios**

Si presenta efectos secundarios, hable con su médico o enfermera. Esto incluye posibles efectos secundarios no listados en este prospecto. Puede también reportar efectos secundarios vía el sistema de reporte nacional.

Mediante el reporte de efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información de la seguridad de este medicamento.

**Interacciones:**

**Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tomar algún otro medicamento.**

**No se tiene conocimiento de interacciones del concentrado de factor IX de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.**

**No debe mezclarse Aimafix con otros medicamentos.**

**Vía de administración: Uso intravenoso. El producto debe administrarse via intravenosa por inyeccion o infusion lenta**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Utilice este medicamento exactamente como se lo indique el médico. Verifique con el médico o farmacéutico si tiene alguna duda.**

**Si se está autoadministrando el producto, utilice AIMAFIX exactamente como se indica en las instrucciones incluidas en “Instrucciones de uso apropiado”.**

**Utilice únicamente el equipo de inyección o infusión suministrado en el empaque ya que el tratamiento puede fallar como consecuencia de la absorción del factor IX de coagulación de plasma humano en las superficies internas de algunos equipos de infusión.**

**Si tiene dudas hable con su médico.**

**El tratamiento debe iniciarse bajo supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia.**

**Su médico definirá la dosis y duración apropiada del tratamiento dependiendo de la severidad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y grado de la hemorragia y de la condición clínica.**

**La cantidad a administrar y la frecuencia de administración deberá siempre orientarse hacia la eficacia clínica en cada caso.**

**Los productos del factor IX raramente requieren administrarse más de una vez al día.**

**Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las infusiones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es particularmente indispensable el monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de análisis de la coagulación (actividad del factor IX plasmático).**

La respuesta al factor IX puede variar en cada paciente, alcanzando niveles diferentes de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

Información adicional relacionada con la posología y duración del tratamiento se anexan al final de este inserto de empaque en la sección dedicada a médicos y profesionales de la salud.

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

**Norma Farmacológica 17.5.0.0.N10 Factor IX de coagulación humano polvo para reconstituir a solución inyectable 50 UI / mL**

**3.2.3.12 NPLATE®  
NPLATE® 500 mcg**

Expediente : 20027769  
Radicado : 2016170455/ 2017080146  
Fecha : 07/05/2017  
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

- Cada vial de 5 mL contiene 375 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.
- Cada vial de 5 mL contiene 625 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E.coli*.

### Precauciones y advertencias:

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoyetina (TPO).

**Reaparición de Trombocitopenia y Hemorragia Tras la Finalización del Tratamiento**  
Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; algunos pacientes podrían desarrollar trombocitopenia de mayor severidad que la que estaba presente antes de recibir Nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento. Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

### Aumento de la Reticulina en la Médula Ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con PTI antes del tratamiento con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con Nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

### Complicaciones Trombóticas/Tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con Nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

#### Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD) Existente

Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la TPO, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de SMD existente.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes con SMD, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a LMA.

No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

#### Pérdida de Respuesta a Nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

#### Errores de Medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben Nplate. La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben Nplate.

#### Efectos de Romiplostim Sobre los Glóbulos Rojos y Blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con PTI. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

### Precauciones

#### Pacientes con Insuficiencia Hepática o Renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

#### Efectos Sobre la Fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el ABC en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

#### Uso en el Embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal de la madre y se evidenció aumento de pérdidas post implantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y postnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad peri-natal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

#### Uso Durante el Período de Lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o

suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

#### Uso en Pacientes Pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de Nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes pediátricos, se demostró que el perfil de seguridad y eficacia de Nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

#### Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), 55 (20%) eran  $\geq 65$  años y 27 (10%) eran  $\geq 75$ . 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) 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

#### Reacciones adversas: Experiencia en Ensayos Clínicos

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas de los dos estudios de fase 3 controlados con placebo con una mayor incidencia en los pacientes con romiplostim  $\geq 5\%$  en relación con placebo. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de leves a moderadas en gravedad.

Término Preferido	Romiplostim	Placebo
-------------------	-------------	---------

	N = 84	N = 41
Artralgia	26%	20%
Mareos	17%	0%
Insomnio	16%	7%
Mialgia	14%	2%
Dolor en extremidades	13%	5%
Dolor abdominal	11%	0%
Dolor de hombros	8%	0%
Dispepsia	7%	0%
Parestesia	6%	0%

Otras reacciones adversas que no mostraron una diferencia > 5% entre romiplostim y placebo incluyen lo siguiente:

**Dolor de cabeza:** el dolor de cabeza 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, reticulina de médula ósea aumentada y trombocitemia.

#### Análisis de Eventos de Sangrado Informados

En todo el programa clínico sobre PTI, 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  $< 30 \times 10^9/L$ . Todos los eventos de sangrado  $>$  grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ .

En los estudios de fase 3, 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, 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.

### Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

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

### Interacciones:

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, 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.

Vía de administración: Subcutánea

### Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

### Régimen de Dosis Recomendado

Nplate se administra en forma semanal como una inyección subcutánea con ajustes de dosis basados en la respuesta del recuento plaquetario.

Utilice la dosis más baja de Nplate necesaria para lograr y mantener un recuento de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ .

La dosis de Nplate prescrita puede consistir en un volumen muy pequeño (por ejemplo, 0,15 mL). Nplate debería administrarse sólo con una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

### Dosis Inicial

La dosis inicial de Nplate es 1 mcg/kg basada en el peso corporal real.

### Ajustes de Dosis

Ajustar la dosis semanal de Nplate en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente logre un recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/L$ , pero  $\leq 200 \times 10^9/L$ . Evaluar el recuento plaquetario en forma semanal hasta que se logre un recuento plaquetario estable ( $\geq 50 \times 10^9/L$  durante por lo menos 4 semanas sin ajuste de dosis). Después, obtener recuentos plaquetarios mensuales. No exceder la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg. Ajustar la dosis como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Guía para el Ajuste de Dosis Sobre la Base del Recuento Plaquetario

Recuento de Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	Acción
La dosis inicial únicamente es de 1 mcg/kg en base al peso corporal real	
< 50	Aumentar la dosis en 1 mcg/kg.
> 200 durante 2 semanas consecutivas	Reducir la dosis en un 1 mcg/kg.
> 400	<p>No dosificar.</p> <p>Continuar con la evaluación de recuento de plaquetas semanalmente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea <math>&lt; 200 \times 10^9/L</math> a una dosis reducida en 1 mcg/kg.</li> </ul>
Si se interrumpe el tratamiento y los recuentos de plaquetas caen, reiniciar la terapia en la dosis previa de Nplate.	
Si el paciente pierde respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de Respuesta a Nplate.	

### Discontinuación del Tratamiento

Los pacientes deberían evaluarse clínica y periódicamente y el médico debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente, después de 4 semanas de administración de la dosis más alta (10 mcg/kg) en forma semanal, suspender Nplate para evitar un sangrado importante clínicamente.

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras la discontinuación del tratamiento.

### 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, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Si el recuento plaquetario del paciente es  $> 50 \times 10^9/L$ , otras terapias farmacológicas para la PTI pueden reducirse o suspenderse.

### Reconstitución

Reconstituir sólo con agua estéril para inyecciones como se detalla en la Tabla 2. No utilizar agua salina o bacteriostática para inyección al reconstituir el producto.

Tabla 2. Contenido y Reconstitución de Frascos Ampolla de Nplate Monodosis

Nplate Ampolla Monodosis	Frasco	Contenido Total por Frasco Ampolla de Romiplostim	Volumen de Agua Estéril para Inyectable	Volumen y Producto Entregable	Concentración Final
250 mcg		375 mcg	agregar 0,72 mL	= 250 mcg en 0,5 mL	500 mcg/mL
500 mcg		625 mcg	agregar 1,2 mL	= 500 mcg en 1 mL	500 mcg/mL

Cada frasco ampolla contiene un sobrellenado adicional a fin de garantizar que 250 mcg o 500 mcg de romiplostim puedan ser entregados (Tabla 2).

Dado que el volumen de inyección puede ser muy pequeño, debería utilizarse una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Remover el frasco ampolla ligeramente e invertirlo para reconstituir. **NO SACUDIR O AGITAR EL FRASCO AMPOLLA FUERTEMENTE.** Generalmente, la disolución de Nplate lleva menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora.

Antes de la administración, los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente a fin de identificar material particulado y decoloración. Si se observan partículas o decoloración, no debe utilizarse el contenido del recipiente.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda que el producto reconstituido sea utilizado inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto post-reconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve el romiplostim reconstituido en una jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Nplate debe utilizarse dentro de las 24 horas de la reconstitución.

El producto es para utilizarse una sola vez en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

No deben agregarse otros medicamentos a las soluciones que contienen Nplate.

#### Cálculo de la Dosis

Para determinar el volumen de inyección que deberá administrarse, primero identificar la dosis total de los pacientes en microgramos, empleando la información sobre dosificación en Dosis y Administración: Dosis Inicial y Ajustes de Dosis. Para calcular la dosis de Nplate, siempre debe utilizarse el peso corporal real al inicio del tratamiento. Por ejemplo, un paciente de 75 kg que inicia una terapia a 1 mcg/kg comenzará con una dosis de 75 mcg. El volumen de la solución de Nplate que deberá administrarse se calcula dividiendo la dosis en microgramos por la concentración de la solución de Nplate reconstituida (500 mcg/mL). En el ejemplo de este paciente, la dosis de 75 mcg se divide por 500 mcg/mL, lo cual da como resultado un volumen de inyección de 0,15 mL.

#### 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 inyectable. Se debe tener especial cuidado para asegurar que se retira el volumen adecuado de Nplate del frasco ampolla para la administración subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005910 emitido con respecto al concepto del Acta No. 05 de 2017 numeral 3.1.3.10., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 5, noviembre de 2016
- Información para prescribir versión 5, noviembre de 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación con la siguiente información:

**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).

**Reaparición de Trombocitopenia y Hemorragia Tras la Finalización del Tratamiento**

Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; algunos pacientes podrían desarrollar trombocitopenia de mayor severidad que la que estaba presente antes de recibir Nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento. Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), de acuerdo

con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

#### **Aumento de la Reticulina en la Médula Ósea**

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con PTI antes del tratamiento con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con Nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

#### **Complicaciones Trombóticas/Tromboembólicas**

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con Nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

#### **Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD) Existente**

Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la TPO, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de SMD existente.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes con SMD, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a LMA.

No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

#### **Pérdida de Respuesta a Nplate**

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

#### **Errores de Medicación**

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben Nplate. La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben Nplate.

#### **Efectos de Romiplostim Sobre los Glóbulos Rojos y Blancos**

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con PTI. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

#### **Precauciones**

##### **Pacientes con Insuficiencia Hepática o Renal**

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

### Efectos Sobre la Fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el ABC en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

### Uso en el Embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal de la madre y se evidenció aumento de pérdidas post implantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y postnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad peri-natal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

### Uso Durante el Período de Lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

### Uso en Pacientes Pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de Nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes pediátricos, se demostró que el perfil de seguridad y eficacia de Nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

### Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), 55 (20%) eran  $\geq 65$  años y 27 (10%) eran  $\geq 75$ . 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) 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

### Reacciones adversas: Experiencia en Ensayos Clínicos

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas de los dos estudios de fase 3 controlados con placebo con una mayor incidencia en los pacientes con romiplostim  $\geq 5\%$  en relación con placebo. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de leves a moderadas en gravedad.

Término Preferido	Romiplostim N = 84	Placebo N = 41
Artralgia	26%	20%
Mareos	17%	0%
Insomnio	16%	7%
Mialgia	14%	2%
Dolor en extremidades	13%	5%
Dolor abdominal	11%	0%
Dolor de hombros	8%	0%

Dispepsia	7%	0%
Parestesia	6%	0%

Otras reacciones adversas que no mostraron una diferencia > 5% entre romiplostim y placebo incluyen lo siguiente:

**Dolor de cabeza:** el dolor de cabeza 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, reticulina de médula ósea aumentada y trombocitemia.

#### Análisis de Eventos de Sangrado Informados

En todo el programa clínico sobre PTI, 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 < 30 x 10<sup>9</sup>/L. Todos los eventos de sangrado > grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup>/L.

En los estudios de fase 3, 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, 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.

### **Inmunogenicidad**

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

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

### **Interacciones:**

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, 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.

**Vía de administración:** Subcutánea

### **Dosificación y Grupo Etario:**

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

### Régimen de Dosis Recomendado

Nplate se administra en forma semanal como una inyección subcutánea con ajustes de dosis basados en la respuesta del recuento plaquetario.

Utilice la dosis más baja de Nplate necesaria para lograr y mantener un recuento de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ .

La dosis de Nplate prescrita puede consistir en un volumen muy pequeño (por ejemplo, 0,15 mL). Nplate debería administrarse sólo con una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

### Dosis Inicial

La dosis inicial de Nplate es 1 mcg/kg basada en el peso corporal real.

### Ajustes de Dosis

Ajustar la dosis semanal de Nplate en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente logre un recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/L$ , pero  $\leq 200 \times 10^9/L$ . Evaluar el recuento plaquetario en forma semanal hasta que se logre un recuento plaquetario estable ( $\geq 50 \times 10^9/L$  durante por lo menos 4 semanas sin ajuste de dosis). Después, obtener recuentos plaquetarios mensuales. No exceder la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg. Ajustar la dosis como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Guía para el Ajuste de Dosis Sobre la Base del Recuento Plaquetario

Recuento de Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	Acción
La dosis inicial únicamente es de 1 mcg/kg en base al peso corporal real	
$< 50$	Aumentar la dosis en 1 mcg/kg.
$> 200$ durante 2 semanas consecutivas	Reducir la dosis en un 1 mcg/kg.
$> 400$	<p>No dosificar.</p> <p>Continuar con la evaluación de recuento de plaquetas semanalmente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea <math>&lt; 200 \times 10^9/L</math> a una dosis reducida en 1 mcg/kg.</li> </ul>
Si se interrumpe el tratamiento y los recuentos de plaquetas caen, reiniciar la terapia en la dosis previa de Nplate.	
Si el paciente pierde respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de Respuesta a Nplate.	

### Discontinuación del Tratamiento

Los pacientes deberían evaluarse clínica y periódicamente y el médico debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente, después de 4 semanas de administración de la dosis más alta (10 mcg/kg) en forma semanal, suspender Nplate para evitar un sangrado importante clínicamente.

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras la discontinuación del tratamiento.

### 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, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Si el recuento plaquetario del paciente es  $> 50 \times 10^9/L$ , otras terapias farmacológicas para la PTI pueden reducirse o suspenderse.

### Reconstitución

Reconstituir sólo con agua estéril para inyecciones como se detalla en la Tabla 2. No utilizar agua salina o bacteriostática para inyección al reconstituir el producto.

Tabla 2. Contenido y Reconstitución de Frascos Ampolla de Nplate Monodosis

Nplate Frasco Ampolla Monodosis	Contenido Total por Frasco Ampolla de Romiplostim	Volumen de Agua Estéril para Inyectable	Volumen y Producto Entregable	Concentración Final
250 mcg	375 mcg	agregar 0,72 mL	= 250 mcg en 0,5 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	agregar 1,2 mL	= 500 mcg en 1 mL	500 mcg/mL

Cada frasco ampolla contiene un sobrellenado adicional a fin de garantizar que 250 mcg o 500 mcg de romiplostim puedan ser entregados (Tabla 2).

Dado que el volumen de inyección puede ser muy pequeño, debería utilizarse una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Remover el frasco ampolla ligeramente e invertirlo para reconstituir. **NO SACUDIR O AGITAR EL FRASCO AMPOLLA FUERTEMENTE.** Generalmente, la disolución

de Nplate lleva menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora.

Antes de la administración, los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente a fin de identificar material particulado y decoloración. Si se observan partículas o decoloración, no debe utilizarse el contenido del recipiente.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda que el producto reconstituido sea utilizado inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto post-reconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve el romiplostim reconstituido en una jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Nplate debe utilizarse dentro de las 24 horas de la reconstitución.

El producto es para utilizarse una sola vez en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

No deben agregarse otros medicamentos a las soluciones que contienen Nplate.

### Cálculo de la Dosis

Para determinar el volumen de inyección que deberá administrarse, primero identificar la dosis total de los pacientes en microgramos, empleando la información sobre dosificación en Dosis y Administración: Dosis Inicial y Ajustes de Dosis. Para calcular la dosis de Nplate, siempre debe utilizarse el peso corporal real al inicio del tratamiento. Por ejemplo, un paciente de 75 kg que inicia una terapia a 1 mcg/kg comenzará con una dosis de 75 mcg. El volumen de la solución de Nplate que deberá administrarse se calcula dividiendo la dosis en microgramos por la concentración de la solución de Nplate reconstituida (500 mcg/mL). En el ejemplo de este paciente, la dosis de 75 mcg se divide por 500 mcg/mL, lo cual da como resultado un volumen de inyección de 0,15 mL.

### 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 inyectable. Se debe tener especial cuidado para asegurar que se retira el volumen adecuado de Nplate del frasco ampolla para la administración subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

ACTA 01 SEGUNDA PARTE SEMNNIMB 2018  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR,  
ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

- **Inserto versión 5, noviembre de 2016**
- **Información para prescribir versión 5, noviembre de 2016**

**Se recuerda que todas las modificaciones relacionadas con los aspectos de calidad deben ser informadas al Invima. Esta información debe actualizarse al radicar la solicitud de la renovación del registro sanitario con la respectiva evidencia.**

### 3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.2.4.1 ACTEMRA® SOLUCIÓN INYECTABLE 162mg/0.9mL

Expediente : 20062328  
 Radicado : 2017162434  
 Fecha : 08/11/2017  
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada jeringa prellena con 0.9 mL contiene 162 mg de tocilizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea 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.

Contraindicaciones:

-infecciones: en pacientes tratados con inmunodepresores, el tocilizumab inclusive, se han descrito infecciones graves, a veces con un desenlace. El tratamiento con tocilizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, debe suspenderse la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes ante la posibilidad de utilizar tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones. se recomienda estar alerta para detectar las infecciones graves en pacientes que reciban tratamientos biológicos para la ar, la aijp o la aijs moderada o grave, dado que pueden disminuir los signos y síntomas de inflamación aguda debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a

los pacientes o padres/tutores de menores con aijp o aijs que contacten inmediatamente con el profesional sanitario que los atiende si aparece cualquier síntoma indicativo de infección, con el fin de conseguir una evaluación rápida y administrar el tratamiento apropiado.-complicaciones de una diverticulitis:se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con ar. El tocilizumab debe usarse con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Los pacientes con síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, deben someterse a un pronto examen para la detección temprana de una posible perforación gastrointestinal. -tuberculosis: como se recomienda en otros tratamientos biológicos de la AR, la AIJS o la AIJP, antes de la administración de tocilizumab debe realizarse a los pacientes una prueba de infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de iniciar la administración de tocilizumab. -vacunas: no deben administrarse vacunas vivas ni vivas atenuadas durante el tratamiento con tocilizumab, ya que no se ha determinado la seguridad clínica. No se conocen datos sobre transmisión secundaria de infecciones de personas que hayan recibido vacunas vivas a pacientes en tratamiento con tocilizumab.se recomienda que, en la medida de lo posible, todos los pacientes, sobre todo los que padecen aijs o aijp, estén al día con todas sus vacunas, de acuerdo con las directrices actuales sobre inmunización (vacunación), antes de que comience el tratamiento con tocilizumab. El intervalo de tiempo entre una vacuna viva y el inicio de la administración de tocilizumab debe respetar las directrices actuales sobre vacunación en lo que respecta a fármacos inmunodepresores. Reacciones de hipersensibilidad:se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia con desenlace fatal, en asociación con la infusión de tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves, incluidos algunos casos de desenlace fatal, en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación y/o una reacción previa de hipersensibilidad. En algún caso, estos acontecimientos adversos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Debe estar disponible el tratamiento adecuado para el uso inmediato en caso de reacción anafiláctica durante la administración de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones alérgicas graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.-hepatopatía activa e insuficiencia hepática:el tratamiento con tocilizumab, particularmente si se administra metotrexato a la vez, puede asociarse a aumentos de las transaminasas hepáticas; por ello, se requiere especial precaución ante la administración a pacientes con una hepatopatía activa o insuficiencia hepática. -reactivación vírica: se ha descrito reactivación vírica (p. Ej.: virus de la hepatitis b) con tratamientos biológicos de la AR. En los estudios clínicos de tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de cribado de hepatitis.-trastornos desmielinizantes: los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente se desconoce el potencial de desmielinización central por el

tocilizumab. -pruebas de laboratorio: \*neutropenia: el tratamiento con tocilizumab se ha asociado con un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se acompañó de infección grave en los estudios clínicos. Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con cifras bajas de neutrófilos, por ejemplo con un RAN < 2 x 10<sup>9</sup>/l. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un RAN < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l. La cifra de neutrófilos en la AR debe controlarse a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados analíticos del RAN. En la AIJP y la AIJS, el recuento de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. \*trombocitopenia: el tratamiento con tocilizumab se ha asociado con una reducción del número de plaquetas. La reducción del recuento plaquetario relacionada con el tratamiento no se acompañó de episodios graves de hemorragia en los estudios clínicos. Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con un recuento plaquetario < 100 x 10<sup>3</sup>/ml. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un recuento plaquetario < 50 x 10<sup>3</sup>/ml. La cifra de plaquetas en la AR debe controlarse a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según el recuento plaquetario. En la AIJP y la AIJS, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. \*elevación de las transaminasas hepáticas: en los estudios clínicos se han observado aumentos leves y moderados de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab sin progresión a lesión hepática. La frecuencia de estos aumentos fue mayor cuando se utilizaron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. Ej.: mtx) en combinación con tocilizumab. Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con las transaminasas ALAT o ASAT elevadas > 1.5 veces el LSN. En los pacientes con valores de alat o asat > 5 veces el LSN no está recomendado el tratamiento. Las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse en la AR a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de transaminasas, véase el apartado 2.2 posología y forma de administración. En la AIJP y la AIJS, las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. \*parámetros lipídicos: se han observado aumentos de parámetros lipídicos como colesterol total, triglicéridos o colesterol ligado a las LDL (lipoproteínas de baja densidad). Los parámetros lipídicos deben evaluarse en la AR, la AIJP y la AIJS a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tomarán las medidas pertinentes según las directrices clínicas locales. -embarazo: no hay datos adecuados sobre la utilización del tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en monas no reveló ningún potencial dismorfogénico, pero arrojó un número mayor de abortos espontáneos/muertes embriofetales con una dosis alta. No se conoce la relevancia de estos datos para el ser humano. No debe utilizarse el tocilizumab durante

el embarazo, salvo que haya una clara necesidad médica. -lactancia: no se sabe si el tocilizumab pasa a la leche materna. Aunque se secretan inmunoglobulinas endógenas del isotipo igg en la leche materna, la absorción sistémica de tocilizumab a través del amamantamiento es improbable, ya que estas proteínas son rápidamente degradadas por proteólisis en el tubo digestivo. La decisión entre continuar o suspender la lactancia materna y continuar o suspender el tratamiento con tocilizumab debe tomarse teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio esperado del tratamiento con tocilizumab para la madre.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de las indicaciones para el producto de la referencia.

**Nuevas indicaciones:**

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea 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.

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.

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aprueba las nuevas indicaciones de la siguiente manera

**Nuevas indicaciones:**

**Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea 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.**

**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**

### 3.2.4.2 PERJETA®

Expediente : 20060320  
 Radicado : 2017163915 / 20181012116  
 Fecha : 10/11/2017  
 Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 420mg de Pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico her2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiher2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo (categoría d).

Precauciones y advertencias: disfunción ventricular izquierda: se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de her2, incluido perjeta. En el ensayo fundamental cleopatra, el uso de perjeta junto a herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) ni una disminución de la FEVI en comparación con placebo en combinación con herceptin y docetaxe. No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

No se ha estudiado el uso de perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento =50%; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a <50% durante el tratamiento adyuvante anterior con herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta >360 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o su equivalente. Se debe evaluar la fevi antes de iniciar el tratamiento con perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es <40% o del 40%-45% y se asocia con una disminución =10 puntos del valor

anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de perjeta y herceptin y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con perjeta y herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos. Reacciones asociadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia: perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad tras la administración de perjeta, se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los las modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2-positivo con alto riesgo de recurrencia: enfermedad con nódulo positivo o enfermedad con receptores hormonales negativos

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia:

- Los datos de supervivencia libre de enfermedad invasiva, dejan duda de la significancia estadística y clínica
- No se presentan los análisis estadísticos para los hallazgos de seguridad y calidad de vida, por lo que no se puede determinar el balance riesgo beneficio.

- **No es clara la correlación del desenlace “supervivencia libre de enfermedad invasiva” con otros desenlaces como tasa de respuesta objetiva, sobrevida libre de progresión, sobrevida global y calidad de vida.**

Teniendo en cuenta lo anterior se solicita:

1. **Allegar datos con mayor seguimiento y más consolidados del estudio clínico en curso.**
2. **Explicar la correlación del desenlace “supervivencia libre de enfermedad invasiva” con otros desenlaces como tasa de respuesta objetiva, sobrevida libre de progresión, sobrevida global y calidad de vida.**

**Adicionalmente, ampliar la información relacionada con los eventos adversos cardiacos del estudio clínico fase VI en curso NCT: 02445586.**

### 3.2.4.3 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509  
 Radicado : 2017083715 / 2017167483  
 Fecha : 17/11/2017  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:  
 Cada vial por 4mL contiene 100mg de Pembrolizumab

Forma Farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (nslc, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan pd-l1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk.

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con nslc, cuyos tumores expresan pd-l1 con un  $\geq 1\%$  ppt, determinado mediante una prueba validada y que han

recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

#### Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

#### Precauciones y advertencias:

##### Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron keytruda en los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y administrar corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos siguiendo la disminución de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

##### Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

##### Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender keytruda en caso de

colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

#### Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

#### Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

#### Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

#### Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome guillain-barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

#### Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. en caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y descontinuar permanentemente keytruda. los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012154 emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.4.3, 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 reacciones adversas.
- Inserto versión 022017b
- Información para prescribir versión 022017b

#### Nueva dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas como Monoterapia

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificación de indicaciones:

Melanoma

Keytruda  $\square$  (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o carcinoma urotelial metastásico, que no son elegibles para tratamiento con quimioterapia que contiene cisplatino.

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Modificación de reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas

relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

#### Reacciones adversas mediadas:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 1 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 1: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2117				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

\*En pacientes con Carcinoma de Cabeza y Cuello Escamoso Celular HNSCC (n=192) la incidencia de hipotiroidismo fue 14.1% (todos los grados) con 0.5% Grado 3. En pacientes con Linfoma Hodgkin clásico cHL (n=241) la incidencia de hipotiroidismo fue 12.9%; todos los casos fueron Grado 1 o 2.

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

**Colitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+

meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

#### Otros eventos adversos

#### Melanoma

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 2: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 <sup>a</sup> (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 <sup>a</sup> (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Vitiligo	11	0	2	0

\* De estos eventos adversos  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4*	Todos los Grados (%)	Grado 3-4*
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hyponatremia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo</b>				
Artralgia	15	1	10	1

\* De estos eventos adversos  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Monoterapia

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3*	Todos los Grados (%)	Grado 3*
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	14	<1	7	0
Sarpullido	11	0	3	<1

\* De estos eventos adversos  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

### Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información como respuesta a los requerimientos del Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.4.3. allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar:

## Nuevas Indicaciones:

### Melanoma:

**Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.**

### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

**Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.**

**Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.**

### Carcinoma Urotelial

**Pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.**

**En cuento a la indicación para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o carcinoma urotelial metastásico, que no son elegibles para tratamiento con quimioterapia que contiene cisplatino, la sala considera que el estudio KEYNOTE-052 no finalizado de un solo brazo no es evidencia suficiente para soportarla.**

## Nuevas Reacciones Adversas:

### Experiencia en los Ensayos Clínicos

**La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportado hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.**

### Reacciones adversas mediadas:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 1 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

**Tabla 1: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente**

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

**Colitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

**Hepatitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

**Nefritis:** La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

## Otros eventos adversos

### Melanoma

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

**Tabla 2: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)**

La Tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

**Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)**

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

## Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

### Monoterapia

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

**Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-010)**

## Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Las precauciones y advertencias deben incluir: Riesgo de síndrome de Steven jhpson y necrosis epidérmica toxica

Por último se recuerda que deben allegar el plan de gestión de riesgos con la versión actualizada en donde se incluyan las modificaciones referidas en el PSUR allegado.

### 3.2.4.5 MUSCORIL 8 MG CAPSULAS

Expediente : 19989582  
 Radicado : 2016009417 / 2016167783  
 Fecha : 23/11/2016  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula dura contiene 8mg de Tiocolchicósido

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Relajante muscular de acción central

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al tiocolchicósido o a cualquiera de los excipientes de la formulación. Embarazo, lactancia, no debe emplearse en menores de 18 años. Puede producir reacciones de fotosensibilidad, por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Reducir la dosis en caso de diarrea.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009020 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto de Muscoril® versión CCDS V4 – LRC 10 Diciembre 2013. Revisión diciembre 2015

Nuevas indicaciones:

Relajante muscular de acción central usado en el tratamiento adyuvante de contracturas musculares dolorosas en patología vertebral aguda en adultos y adolescentes a partir de los 16 años.

**CONCEPTO.** Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aprueba las nuevas indicaciones, de la siguiente manera:

**Relajante muscular de acción central usado en el tratamiento adyuvante de contracturas musculares dolorosas en patología vertebral aguda en mayores de 18 años.**

### 3.4 ACLARACIONES

#### 3.4.1 BERINERT

Expediente: 20094884  
Radicados: 20181049571  
Fecha: 14/03/2018

En atención a la solicitud de corrección del interesado, el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos aclaración del concepto emitido en Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.2., en el sentido de revisar la indicación y posología aprobada en evaluación farmacológica del producto y posteriormente en Registro Sanitario, dado que el producto presenta la siguiente indicación: “...Profilaxis de los ataques agudos de angioedema en pacientes adolescentes y adultos con angioedema hereditario (aeh)”. Sin embargo, en Acta 08 de 2016 numeral 3.10.3. para el producto de la referencia se encuentra aprobada la siguiente indicación: “...Tratamiento de Angioedema hereditario (AEH), tipos I y II”

**CONCEPTO:** revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos aclara el concepto emitido aclara el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.2. y Acta 08 de 2016 numeral 3.10.3, en el sentido de señalar que la indicación y posología del producto de la referencia son las siguientes y no como aparece en las actas mencionadas:

- Indicación:

**Tratamiento ataques agudos de Angioedema hereditario (AEH), tipos I y II.**

**- Posología:**

**Adultos y población pediátrica:**

**20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).**

Siendo las 16:00 del día 08 de febrero de 2018, se da por terminada la sesión extraordinaria. Se firma por los que en ella intervinieron

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
 Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
 Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
 Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
 Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL**  
 Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
 Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO**  
 Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES**  
 Miembro SEMNNIMB

---

**ROSANA RAMIREZ PEDREROS**  
Miembro SEMNNIMB

---

**LAURA PINEDA VELANDIA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
Miembro SEMNNIMB

---

**RUTH LIBIA OSPINA MORENO**  
Secretaria SEMNNIMB

---

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