



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 02 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA
24, 25, 26 y 27 DE FEBRERO DE 2020

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Gicel Karina López González
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Leia Esther Hidalgo Urrea

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 ALUNBRIG®

Expediente : 20156432
Radicado : 20181264326 / 20191073085 / 20191194651
Fecha : 03/10/2019
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 30 mg de Brigatinib
Cada tableta recubierta contiene 90 mg de Brigatinib
Cada tableta recubierta contiene 180 mg de Brigatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas pulmonares

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

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hipertensión

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

Bradicardia

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

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

Disturbio visual

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

Elevación de Creatina Fosfoquinasa

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

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

Elevación de la enzima pancreática

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

Hiperglucemia

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

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

Toxicidad embriofetal

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

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

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

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

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

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

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

Las reacciones adversas notificadas en la Tabla 3 se enumeran por clasificación por órganos y sistemas, término preferente y frecuencia. La siguiente convención se utiliza para clasificar la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq$

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

1/10,000 a <1/1,000); muy raro (<1/10,000); desconocido (no puede estimarse desde los datos disponibles).

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

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

Las RAM incluidas como términos preferentes se basan en MedDRA versión 20.0.
Fecha límite de la base de datos: Estudio 101 - 31 de mayo de 2016, Estudio 201 - 29 de septiembre de 2017, Estudio 301 - 19 de febrero de 2018
APTT aumentó la frecuencia basado en los Estudios 101 y 201
CPK aumentó la frecuencia en base a los Estudios 201 y 301
* Las frecuencias para los términos de RAM asociados a los cambios de laboratorio de química y hematología se determinaron con base en la frecuencia de los cambios de laboratorio anormales desde la línea de base.
† Incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía por aspiración, infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio, infección pulmonar, neumonía criptocócica
‡Grado no aplicable
§ Incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, malestar en la cabeza, migraña, dolor de cabeza por tensión
Incluye parestesia, neuropatía sensorial periférica, disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, neuropatía motora periférica, polineuropatía
**Incluye percepción visual de la profundidad alterada, catarata, ceguera al color adquirida, diplopía, glaucoma, aumento de la presión intraocular, edema macular, fotofobia, fotopsia, edema retiniano, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, defecto del campo visual, deterioro visual, desprendimiento del vítreo, flotadores vítreos, amaurosis fugax
†† Incluye taquicardia sinusal, taquicardia
‡‡Incluye bradicardia, bradicardia sinusal.
§§Incluye disnea, disnea de esfuerzo.
##Incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
*** Incluye diarrea
††† Incluye malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal



superior, malestar epigástrico

‡‡‡ Incluye estomatitis aftosa, estomatitis, úlcera aftosa, ulceración de la boca, ampollas en la mucosa oral

§§§ Incluye dermatitis acneiforme, eritema, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, dermatitis, dermatitis alérgica, eritema generalizado, erupción folicular, urticaria, erupción por el medicamento, erupción cutánea tóxica

Incluye dolor musculoesquelético, mialgia, espasmos musculares, tensión muscular, contracciones musculares, molestias musculoesqueléticas

**** Incluye astenia, fatiga.

†††† Incluye edema de párpado, edema facial, edema periférico, edema periorbital, cara inflamada, edema generalizado, hinchazón periférica

‡‡‡‡ Incluye eventos fatales

Reacciones adversas pulmonares

En ALTA 1L, el 2,9% de los pacientes presentaron reacciones adversas pulmonares de cualquier grado de EPI/neumonitis al inicio del tratamiento (en 8 días), con reacciones adversas pulmonares de grado 3-4 en el 2,9% de los pacientes. No hubo reacciones adversas pulmonares fatales. Además, el 0,7% de los pacientes presentaron neumonitis más tarde en el tratamiento.

En ALTA, se presentaron reacciones adversas pulmonares de cualquier grado, incluidas la EPI/neumonitis, neumonía y disnea, al inicio del tratamiento (dentro de los 9 días, mediana de inicio: 2 días) en el 6,4% de los pacientes; 2,7% de los pacientes presentaron reacciones adversas pulmonares de Grado 3-4 y 1 paciente (0,5%) tuvo neumonía mortal. Tras las reacciones adversas pulmonares de grado 1-2, se interrumpió el tratamiento con Brigatinib y luego se reinició o se redujo la dosis. Además, el 2,3% de los pacientes presentaron neumonitis más adelante en el tratamiento, con 2 pacientes con neumonitis de grado 3.

Hipertensión

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

Bradicardia

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

Disturbio visual

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

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

Elevación de fosfoquinasa de creatina (CPK)

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

Elevaciones de las enzimas pancreáticas



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

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

Hiperglucemia

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

Ningún paciente tuvo reducciones de dosis debido a la hiperglucemia.

Poscomercialización

No aplica

Interacciones:

Agentes que pueden aumentar las concentraciones de Brigatinib en plasma

Inhibidores de CYP3A

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

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

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

Inhibidores de CYP2C8

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

Inhibidores de P-gp y BCRP

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

Agentes que pueden disminuir las concentraciones de Brigatinib en plasma

Inductores de CYP3A

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

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

Agentes que pueden tener sus concentraciones de plasma alteradas por Brigatinib

Sustratos de CYP3A

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

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

Sustratos transportadores

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

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

Vía de administración:
Oral

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

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

El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico.

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

Ajustes de la dosis

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

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

Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de dosis de Brigatinib

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

*No aplica

Suspender de forma permanente Brigatinib si el paciente no puede tolerar la dosis de 60 mg una vez al día. Si se interrumpe Brigatinib durante 14 días o más por razones distintas a las

reacciones adversas, el tratamiento debe reanudarse a 90 mg una vez al día durante 7 días antes de aumentar la dosis previamente tolerada.

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

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas de Brigatinib para reacciones adversas		
Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis
Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis	Grado 1	• Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, Brigatinib se debe retener hasta que se recupere el valor basal y luego reanudarse a la misma dosis y no aumentar a 180 mg si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si aparecen nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender Brigatinib hasta que se recupere el valor basal y luego se reanudará a la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 2	• Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, Brigatinib se debe retener hasta la recuperación al inicio del estudio. El Brigatinib debe reanudarse en la siguiente dosis más baja (Tabla 1) y no aumentar la dosis si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si se presentan nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender Brigatinib hasta la recuperación al inicio del estudio. Si se sospecha una EPI/neumonitis, se debe reanudar Brigatinib con la siguiente dosis más baja (Tabla 1); de lo contrario, se debe reanudar en la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 3 o 4	• Brigatinib debe interrumpirse permanentemente.
Hipertensión	Hipertensión de grado 3 (PAS ≥ 160 mmHg o PAD ≥ 100 mmHg, intervención médica indicada, más de un medicamento antihipertensivo o terapia más intensiva que la indicada anteriormente)	• Brigatinib debe ser retenido hasta que la hipertensión se haya recuperado a un grado ≤ 1 (PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg) y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la hipertensión de grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que la hipertensión se haya recuperado a grado ≤ 1 y luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4 hipertensión (Consecuencias que amenazan la vida, intervención indicada urgente)	• Brigatinib debe retenerse hasta que la hipertensión se haya recuperado a un Grado ≤ 1 (PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg), luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo por Tabla 1 o se discontinuará de forma permanente. • Si la hipertensión de grado 4 se repite, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 lpm)	Bradicardia sintomática	• Brigatinib se debe retener hasta que se recupere a una bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.
		• Si se identifica y suspende un medicamento concomitante que se sabe que causa bradicardia, o si se ajusta su dosis, se debe reanudar Brigatinib en la misma dosis después de la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más. • Si se identifican medicamentos no concomitantes conocidos que causen la bradicardia, o si los medicamentos concomitantes no se suspenden o modifican la dosis, se debe reanudar Brigatinib al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 al recuperarse la

		bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.
	Bradicardia con consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada	• Si se identifica y se suspende un medicamento concomitante contribuyente, o se ajusta su dosis, se debe reanudar Brigatinib al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 al recuperarse la bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más, con monitoreo frecuente según lo indicado clínicamente. • Brigatinib debe suspenderse permanentemente si no se identifica un medicamento concomitante contribuyente. • Brigatinib debe suspenderse permanentemente en caso de recurrencia.
Elevación de la creatina fosfocinasa (CPK)	Elevación de CPK de Grado 3 ($>5,0 \times \text{LSN}$)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la elevación de CPK de grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Elevación de CPK de Grado 4 ($> 10,0 \times \text{LSN}$)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
Elevación de lipasa o amilasa	Elevación de lipasa o amilasa de Grado 3 ($> 2,0 \times \text{LSN}$)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la elevación de lipasa y amilasa de grado 3 ocurre, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Elevación de lipasa o amilasa de Grado 4 ($> 5,0 \times \text{LSN}$)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$), luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
Hiperglucemia	Para Grado 3 (mayor que 250 mg/dL o 13,9 mmol/L) o mayor	• Si no puede controlarse adecuadamente la hiperglucemia con un manejo médico óptimo, Brigatinib debe retenerse hasta que se logre un control hiperglucémico adecuado. Tras la recuperación, Brigatinib puede reanudarse con la siguiente dosis más baja según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.
Disturbio visual	Grado 2 o 3	• Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al Grado 1 o al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Grado 4	• Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Otras reacciones adversas	Grado 3	• Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal y luego reanudarse al mismo nivel de dosis. • Si el evento de Grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4	• Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1. • Si el evento de Grado 4 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.

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

Poblaciones de Pacientes Especiales

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes pediátricos

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

Insuficiencia Renal

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

Deterioro de la Función Hepática

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008775 emitido mediante Acta No. 09 de 2019, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado 20191254844 del 19/12/2019.

3.1.1.2 IDELALISIB

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

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Idelalisib
Cada tableta contiene 150 mg de Idelalisib

Forma farmacéutica: Tabletas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicaciones:

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

- a. Que han recibido al menos un tratamiento anterior o bien,
 - b. Como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento
2. Linfoma no Hodgkin de células B folicular cuando la enfermedad ha regresado después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.
3. Linfoma linfocítico pequeño cuando la enfermedad regresa después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Antecedente de Necrólisis epidérmica tóxica

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

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

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

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

Se recomienda realizar un seguimiento clínico y analítico periódico para la detección de infecciones por CMV en pacientes con serología positiva para el CMV al inicio del tratamiento con idelalisib o que tienen otra evidencia de antecedentes de infección por CMV. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con viremia por CMV que no presenten signos clínicos asociados de infección por CMV. En el caso de los pacientes que presenten pruebas de viremia por CMV y signos clínicos de infección por CMV, se debe considerar la interrupción del tratamiento con idelalisib hasta que se haya resuelto la infección. Si se considera que los beneficios de reanudar el tratamiento con idelalisib son superiores a los riesgos, se debe considerar la administración de tratamiento anticipado frente al CMV.

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

Neutropenia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Hepatotoxicidad

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

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

Diarrea/colitis

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

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

Neumonitis y neumonía organizada

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

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

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

Inductores de CYP3A

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

Sustratos de CYP3A

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Insuficiencia hepática

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

Hepatitis crónica

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

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Idelalisib.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Sobredosis

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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

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

Reacciones adversas:

Tabla de reacciones adversas

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

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

* Engloba infecciones oportunistas e infecciones bacterianas y virales tales como neumonía, bronquitis y sepsis.

** La linfocitosis inducida por idelalisib no debe considerarse progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos.

*** Incluye los términos preferidos dermatitis exfoliativa, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso, trastorno cutáneo y exantema exfoliativo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones.

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



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

Exantema

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

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

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

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

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

Inhibidores de CYP3A/P-gp

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

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

Efecto de idelalisib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Sustratos de CYP3A

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

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

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

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

Medicamento	Efecto esperado de idelalisib sobre los niveles del medicamento	Recomendación clínica para su administración concomitante con idelalisib
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA 1		
Alfuzosina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con alfuzosina.
ANALGÉSICOS		
Fentanilo, alfentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención las reacciones adversas (p. ej., depresión respiratoria, sedación).
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona, quinidina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con amiodarona o quinidina.
Bepriidil, disopiramida, lidocaína	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTINEOPLÁSICOS		
Inhibidores de la tirosinaquinasa como dasatinib y nilotinib, también vincristina y vinblastina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención la tolerancia a estos antineoplásicos.
ANTICOAGULANTES		

Warfarina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante y después de interrumpir el tratamiento con idelalisib.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina	↑ concentraciones séricas	Se deben vigilar los niveles de anticonvulsivantes.
ANTIDEPRESIVOS		
Trazodona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda un cuidadoso ajuste de la dosis del antidepresivo y vigilar la respuesta al mismo.
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	↑ concentraciones séricas	Se pueden requerir reducciones de la dosis de colchicina. No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con colchicina a pacientes con insuficiencia renal o hepática.
ANTIHIPERTENSIVOS		
Amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino, nicardipino	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica del efecto terapéutico y de las reacciones adversas.
ANTINFECCIOSOS		
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda aumentar la vigilancia de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, entre ellas neutropenia y uveítis.
INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC		
Boceprevir, telaprevir	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		
Claritromicina, telitromicina	↑ concentraciones séricas	No se requiere ajuste de la dosis de claritromicina en los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] 60-90 ml/min). Se recomienda vigilancia clínica en los pacientes con CrCl <90 ml/min. En los pacientes con CrCl <60 ml/min, se deben considerar antibacterianos alternativos. Se recomienda vigilancia clínica para la telitromicina.
ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Quetiapina, pimozida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con quetiapina o pimozida. Pueden considerarse medicamentos alternativos, como la olanzapina.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentano	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución y observar estrechamente a los pacientes en busca de toxicidad relacionada con bosentano.
ALCALOIDES ERGÓTICOS		
Ergotamina, dihidroergotamina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con ergotamina o dihidroergotamina.
FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL		
Cisaprida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con cisaprida.
GLUCOCORTICOIDES		

Corticosteroides inhalados/nasales: Budesonida, fluticasona Budesonida oral	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica en busca de un aumento de los signos/síntomas de los efectos de los corticosteroides.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Lovastatina, simvastatina Atorvastatina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con lovastatina o simvastatina.
	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica y se puede considerar una dosis inicial más baja de atorvastatina. Alternativamente, se puede considerar el cambio a pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia terapéutica.
AGONISTA BETA INHALADO		
Salmeterol	↑ concentraciones séricas	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol e idelalisib. La combinación puede ocasionar un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, entre ellos prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA		

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

Sustratos de CYP2C8

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

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

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

La administración concomitante de varias dosis de idelalisib 150 mg dos veces al día a sujetos sanos ocasionó exposiciones similares a rosuvastatina (AUC IC del 90 %: 87, 121) y



digoxina (AUC IC del 90 %: 98, 111), lo que sugiere que idelalisib no provoca una inhibición clínicamente relevante de BCRP, OATP1B1/1B3 o P-gp sistémica. No se puede excluir un riesgo de inhibición de la P-gp en el tubo digestivo, que podría ocasionar una mayor exposición a los sustratos sensibles a la P-gp intestinal como dabigatrán etexilato.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

150 mg por vía oral, dos veces al día.

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

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

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

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

Modificación de la dosis

Elevación de las transaminasas hepáticas

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

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

Diarrea/colitis

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

Neumonitis

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

Exantema

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de exantema de grado 3 ó 4. Una vez que el exantema haya retornado al grado 1 ó inferior, se puede reanudar el tratamiento en

dosis de 100 mg dos veces al día. Si el exantema no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento.

Neutropenia

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

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

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica



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

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

3.1.1.3 ROWACHOL

Expediente : 20163042
Radicado : 20191088886 / 20191234514
Fecha : 27/11/2019
Interesado : Itupharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cápsulas: Cada cápsula de capa entérica contiene:

Pineno ($\alpha + \beta$) 17 mg, Canfeno 5 mg, Cineol 2 mg, Mentona 6 mg, Mentol 32 mg, Borneol 5 mg y Aceite de Oliva 33 mg.

Líquido: Cada 100 g de líquido contiene

Pineno ($\alpha + \beta$) 17 g, Canfeno 5 g, Cineol 2 g, Mentona 6 g, Mentol 32 g, Borneol 5 g y Aceite de Oliva 100 g.

Forma farmacéutica:

Cápsulas de capa entérica

Gotas Solución oral

Indicaciones:

Rowachol está indicado para el tratamiento de los desórdenes hepatobiliares incluso en la colestiasis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes.

Precauciones y advertencias:

Solo se debe usar el producto con cautela en pacientes que estén siendo administrados con anticoagulantes o drogas dependientes del hígado para el metabolismo y excreción.

Se recomienda una reducción de grasas en la dieta.

Embarazo y Lactancia

A pesar de que no se conocen efectos teratogénicos es aconsejable que las mujeres embarazadas no tomen Rowachol durante el primer trimestre del embarazo.

Reacciones adversas:

No se han reportado efectos colaterales de significancia.

Interacciones:

Preclínicos: El mentol y el acetato de metilo produjeron una inhibición reversible de la oxidación de nifedipina.

La menta aumenta la concentración plasmática máxima (C (max)) de felodipina y de deshidrofelodipina y el Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC, AUC en inglés: parámetro farmacocinético que refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica), pero no alteraron la vida media (t (1/2)) de ninguna de las sustancias.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El aceite de menta no tuvo efecto en estos parámetros.

Los mentoles son inhibidores reversibles moderadamente potentes de la actividad in vitro de citocromo hepático P45003A4 (CYP3A4).

Dado que esta isoenzima está involucrada en el metabolismo de varios fármacos, se puede anticipar una interacción entre estos fármacos y Rowachol.

Rowachol mostró una mayor "tolerancia a la cumarina" (es decir, disminuyó el efecto de la cumarina). Los mismos autores encontraron efectos similares en los humanos. La importancia de este efecto no puede ser evaluada.

Clínicos: No se han realizado estudios de interacción con Rowachol en humanos. Si bien los experimentos con animales indican algunas interacciones metabólicas con los medicamentos, no se han publicado tales observaciones.

Hay algunos datos sobre el mentol, un ingrediente importante de este medicamento. Los datos relativos al mentol se pueden usar solo para orientación.

Se realizó un estudio para determinar si una dosis oral única de mentol afecta el metabolismo de la cafeína, un sustrato del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) y las respuestas farmacológicas a la cafeína en personas. La administración concomitante de mentol produjo un aumento de los valores de t_{max} de cafeína de 43.6 ± 20.6 min (media $\pm$ SD) a 76.4 ± 28.0 min ($P < 0.05$). Los valores de C_{max} de la cafeína fueron más bajos en la fase de mentol que en la fase de placebo, pero este efecto no fue estadísticamente significativo. Los autores concluyen que una dosis oral única de mentol puro (100 mg) retrasa la absorción de la cafeína y reduce el efecto de la disminución de la frecuencia cardíaca de la proteína, pero no afecta el metabolismo de la cafeína. Se debe considerar la posibilidad de que el mentol disminuya la absorción de otros fármacos.

Se realizó otro estudio para determinar si el mentol afecta el metabolismo y las respuestas farmacológicas al felodipino.

Los parámetros farmacocinéticos de felodipina y deshidrofelodipina (AUCO-24, C_{max} , t_{max} , deshidrofelodipina / felodipina AUCO-24) no se modificaron notablemente con la administración conjunta de mentol. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca entre los dos tratamientos.

La farmacocinética y la farmacodinámica de felodipina fueron esencialmente inalteradas por el mentol.

Es interesante que en varios estudios, Rowachol se combinó con UDCA (Ácido ursodesoxicólico). En estos estudios no se han observado interacciones. Por el contrario, la adición de terpenos a los ácidos cólicos permitió utilizar dosis más bajas de UDCA, dando como resultado una menor frecuencia de efectos adversos conocidos de estas últimas preparaciones.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Cápsulas:

Adultos: A no ser diferentemente recomendado por el médico, la dosis habitual es de 1 - 2 cápsulas tres veces al día antes de las comidas.

Niños 6 - 14 años: La dosis habitual es de 1 cápsula dos veces al día antes de las comidas.

Líquido:

Adultos: A no ser diferentemente recomendado por el médico, la dosis habitual es de 3 - 5

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



gotas de líquido tres veces al día antes de las comidas.

Niños 6 - 14 años: La dosis habitual es de 1 - 2 gotas de líquido tres veces al día antes de las comidas.

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. 2019012174 emitido mediante Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.9, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191088886
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191088886

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, dado que el interesado no aporta información adicional de seguridad y eficacia que desvirtúe lo conceptuado en el Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.9. El interesado argumenta un uso bien establecido, sin embargo, de acuerdo con el estado del arte actual, este producto no se encuentra en las guías de práctica clínica como una opción de tratamiento.

Adicionalmente, de acuerdo con la información allegada, relacionada con la versión 0 del plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala considera que los datos y documentación entregada por el titular no dan respuesta a lo solicitado en el concepto del Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.9, dado que no allegan el programa de farmacovigilancia de la compañía.

3.1.1.4 FENILBUTIRATO DE GLICEROL 1,1 g/mL LÍQUIDO ORAL

Expediente : 20173622
Radicado : 20191237181
Fecha : 29/11/2019
Interesado : BR Pharma International S.A.S.

Composición: Cada mL de líquido contiene 1,1 g de Fenilbutirato de glicerol

Forma farmacéutica: Líquido oral

Indicaciones:

Fenilbutirato de glicerol está indicado para su uso como terapia adyuvante en el tratamiento crónico de pacientes con trastornos del ciclo de la urea (TCU) como deficiencias de carbamoilfosfato-sintetasa I (CFS), ornitina carbamoiltransferasa (OTC), argininosuccinato-sintetasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL), arginasa I (ARG) y síndrome de hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinuria de ornitinatranslocasa (HHH), que no se pueden tratar solamente con restricción de las proteínas alimentarias y/o suplementación de aminoácidos.

Fenilbutirato de glicerol se debe emplear junto con restricción de las proteínas alimentarias y, en algunos casos, suplementos nutricionales (p. ej., aminoácidos esenciales, arginina, citrulina o suplementos calóricos sin proteínas).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo.
- Tratamiento de la hiperamonemia aguda.

Precauciones y advertencias:

Incluso durante el tratamiento con fenilbutirato de glicerol, una proporción de pacientes puede padecer hiperamonemia aguda, incluida encefalopatía hiperamonémica.

Reducción de la absorción de fenilbutirato en la insuficiencia pancreática o malabsorción intestinal

Las enzimas pancreáticas exocrinas hidrolizan fenilbutirato de glicerol en el intestino delgado y separan el compuesto activo, fenilbutirato, del glicerol. Este proceso permite que el fenilbutirato sea absorbido hacia la circulación. La insuficiencia o ausencia de enzimas pancreáticas o las enfermedades intestinales que provocan una malabsorción de lípidos pueden hacer que la digestión de fenilbutirato de glicerol y/o la absorción de fenilbutirato sea menor, o nula, y se reduzca el control del amoniaco plasmático. Se debe supervisar estrechamente la concentración de amoniaco en pacientes con insuficiencia pancreática o malabsorción intestinal.

Neurotoxicidad

Se han notificado manifestaciones clínicas indicativas de neurotoxicidad (p. ej., náuseas, vómitos, somnolencia), asociadas a concentraciones de fenilacetato comprendidas entre 499 y 1285 µg/mL, en pacientes con cáncer que recibieron AFA por vía intravenosa. Aunque estas manifestaciones no se han observado en ensayos clínicos en pacientes con TCU, se debe sospechar la presencia de concentraciones elevadas de AFA en pacientes (especialmente en niños menores de 2 años) con somnolencia, confusión, náuseas y letargo idiopáticos que presenten valores de amoniaco normales o bajos.

Si hay síntomas como vómitos, náuseas, cefalea, somnolencia, confusión o letargo en ausencia de valores elevados de amoniaco u otras enfermedades intercurrentes, se debe medir el AFA y el cociente AFA/FAG plasmáticos; si la concentración de AFA excede los 500 µg/mL y el cociente AFA/FAG en plasma es superior a 2,5, se debe considerar la reducción de la dosis de fenilbutirato de glicerol o el incremento de la frecuencia de administración.

Supervisión y análisis de laboratorio

La dosis diaria se debe ajustar de forma individual de acuerdo con la capacidad estimada de síntesis de urea del paciente, si la tuviera, la tolerancia a las proteínas y el consumo diario de proteínas alimentarias necesario para promover el crecimiento y desarrollo. Quizá sean necesarias las formulaciones suplementarias de aminoácidos para mantener los aminoácidos esenciales y ramificados dentro del intervalo normal. El ajuste adicional se puede basar en la determinación del amoniaco plasmático, la glutamina y la FAG-U y/o el AFA y la FAG plasmáticos, así como el cociente AFA/FAG en plasma.

Potencial de otros medicamentos de afectar al amoniaco

Corticoesteroides

El uso de corticoesteroides puede causar la degradación de las proteínas del organismo e incrementar la concentración de amoniaco. Se debe supervisar estrechamente la concentración de amoniaco cuando se utilicen corticoesteroides y fenilbutirato de glicerol de forma concomitante.

Ácido valproico y haloperidol

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Haloperidol y ácido valproico pueden inducir hiperamonemia. Se debe supervisar estrechamente la concentración de amoníaco cuando el uso de ácido valproico o haloperidol sea necesario en pacientes con TCU.

Probenecid

Probenecid puede inhibir la excreción renal de metabolitos de fenilbutirato de glicerol, como la FAG.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces

Embarazo

No debe utilizarse fenilbutirato de glicerol durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con fenilbutirato de glicerol.

Glicerol

El fenilbutirato de glicerol administrado a la máxima dosis recomendada contiene menos de 0,5 g de glicerol por dosis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basó en la exposición de 114 pacientes con TCU (65 adultos y 49 menores de edad entre 2 meses y 17 años) con deficiencias de CFS, OTC, ASS, ASL, ARG o HHH, en 4 estudios clínicos a corto plazo y 3 a largo plazo, en los que 90 pacientes completaron 12 meses de duración (mediana de la exposición = 51 semanas).

Al inicio del tratamiento, se pueden producir dolor abdominal, náuseas, diarrea y/o cefalea; estas reacciones suelen desaparecer a los pocos días, aunque se continúe el tratamiento. Las reacciones adversas (> 5 %) notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con fenilbutirato de glicerol fueron diarrea, flatulencia y cefalea (8,8 % cada una); disminución del apetito (7,0 %), vómitos (6,1 %); y fatiga, náuseas y olor cutáneo anormal (5,3 % cada una).

Se han evaluado reacciones adversas adicionales en un estudio clínico que incluyó 16 pacientes con TCU de edad inferior a 2 meses. La mediana de la exposición fue de 10 meses (intervalo de 2 a 20 meses).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas, según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las categorías de frecuencia son muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de 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 intervalo de frecuencia.

Cualquier reacción adversa notificada en un paciente cumplió el criterio de «poco frecuente». Debido a la infrecuencia de la población con TCU y al reducido tamaño de la base de datos de la población de seguridad del medicamento (N = 114), la frecuencia de las reacciones adversas «raras» y «muy raras» es de «frecuencia no conocida».

Órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección vírica gastrointestinal
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito, aumento del apetito
	Poco frecuentes	Hipoalbuminemia, hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Aversión a los alimentos
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, cefalea, temblores
	Poco frecuentes	Disgeusia, letargo, parestesia, hiperactividad psicomotora, somnolencia, trastornos del habla
	Poco frecuentes	Estado confusional, estado depresivo
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Arritmia ventricular
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disfonía, epistaxis, congestión nasal, dolor orofaríngeo, irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Flatulencia, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, molestias bucales, arcadas
	Poco frecuentes	Molestias abdominales, heces anormales, xerostomía, eructos, tenesmo rectal, dolor en la parte superior del abdomen y/o dolor en la parte inferior del abdomen, defecación dolorosa, esteatorrea, estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Dolor de la vesícula biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Olor cutáneo anormal, acné
	Poco frecuentes	Alopecia, hiperhidrosis, exantema pruriginoso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Poco frecuentes	Dolor de espalda, artritis, espasmos musculares, dolor en las extremidades, fascitis plantar

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

conjuntivo		
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Dolor vesical
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Metrorragia
	Poco frecuentes	Amenorrea, menstruación irregular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, edema periférico
	Poco frecuentes	Hambre, pirexia
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, incremento del desequilibrio aniónico, disminución del recuento de linfocitos, descenso de la vitamina D
	Poco frecuentes	Aumento del potasio y los triglicéridos en sangre, anomalías en el electrocardiograma, incremento de las lipoproteínas de baja densidad, prolongación del tiempo de protrombina, aumento del recuento de leucocitos, aumento de peso, pérdida de peso

Población pediátrica
Las reacciones adversas notificadas en más pacientes pediátricos que adultos durante el tratamiento a largo plazo con fenilbutirato de glicerol fueron dolor en la parte superior del abdomen (3 de 49 pacientes pediátricos [6,1 %] frente a 1 de 51 adultos [2,0 %]) e incremento del desequilibrio aniónico (2 de 49 pacientes pediátricos [4,1 %] frente a 0 de 51 adultos [0 %]).

En un estudio clínico adicional a largo plazo (24 meses), no controlado y abierto, se evaluó la seguridad de fenilbutirato de glicerol en 16 pacientes con TCU menores de 2 meses y en 10 pacientes pediátricos con TCU de entre 2 meses y menos de 2 años de edad. La mediana de la exposición fue de 10 meses (intervalo de 2 a 20 meses) y de 9 meses (intervalo de 0,2 a 20,3 meses) en el grupo de entre 2 meses y menos de 2 años de edad. A continuación, se resumen las reacciones adversas al medicamento (RAM).

RAM en pacientes menores de 2 meses

Sistema de clasificación de órganos	Total
Término preferido	(N=16)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2 (12,5%)
Anemia, trombocitosis	1 (6,3%) cada una
Trastornos gastrointestinales	3 (18,8%)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Diarrea,	2 (12,5%)
Estreñimiento, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico	1 (6,3%) cada una
Exploraciones complementarias	4 (25%)
Disminución del nivel de aminoácidos	1 (6,3%)
Aumento de la gamma-glutamyl transferasa	1 (6,3%)
Aumento de las enzimas hepáticas	1 (6,3%)
Aumento de las transaminasas	1 (6,3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1 (6,3%)
Hipofagia	1 (6,3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	3(18,8%)
Exantema	3(18,8%)

RAM en pacientes de entre 2 meses y menos de 2 años

Sistema de clasificación de órganos	Total
Término preferido	(N=10)
Trastornos gastrointestinales	2 (20%)
Estreñimiento	1 (10%)
Diarrea	1 (10%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2 (20%)
Eccema	1 (10%)
Estrías en las uñas	1 (10%)
Exantema	1 (10%)

Interacciones:

Se debe proceder con cautela cuando se empleen de forma concomitante medicamentos que inhiben la lipasa, ya que fenilbutirato de glicerol es hidrolizado por las lipasas digestivas a ácido fenilbútrico y glicerol. Puede estar asociado a un mayor riesgo de interacciones farmacológicas con inhibidores de la lipasa y la lipasa contenida en los tratamientos de reposición de enzimas pancreáticas.

No se puede descartar un posible efecto sobre la isoenzima CYP2D6 y se recomienda precaución en pacientes tratados con medicamentos que son sustratos de la CYP2D6.

Se ha mostrado que fenilbutirato de glicerol y/o sus metabolitos, AFA y AFB son inductores débiles de la enzima CYP3A4 in vivo. La exposición in vivo a fenilbutirato de glicerol redujo la exposición sistémica a midazolam en un 32 % aproximadamente y aumentó la exposición a su metabolito 1-hidroxi, lo que sugiere que la administración en estado estacionario de fenilbutirato de glicerol induce la CYP3A4. El potencial de interacción de fenilbutirato de glicerol, como inductor de la CYP3A4, y los productos metabolizados principalmente por la vía de la CYP3A4 es posible. Por tanto, tras la administración concomitante con fenilbutirato de



glicerol, los efectos terapéuticos y/o la concentración de metabolitos de los medicamentos (incluidos algunos anticonceptivos orales) que son sustratos de esta enzima se pueden ver reducidos y no se pueden garantizar sus efectos completos.

Otros medicamentos como corticoesteroides, ácido valproico, haloperidol y probenecid pueden tener potencial para afectar a la concentración de amoniaco.

Se han estudiado los efectos del fenilbutirato de glicerol sobre la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) y la posibilidad de interacción con celecoxib en humanos sin ninguna evidencia de interacción observada

Los efectos de fenilbutirato de glicerol sobre otras isoenzimas del CYP no se han estudiado en seres humanos y no se pueden descartar.

Los estudios de compatibilidad han demostrado la estabilidad en uso física y química de fenilbutirato de glicerol con los siguientes alimentos y suplementos nutricionales: puré de manzana, ketchup, puré de calabaza y cinco fórmulas médicas (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree y Citrulline) consumidas habitualmente por pacientes con TCU.

Vía de administración: oral

Dosificación y Grupo etario:

Fenilbutirato de glicerol se debe usar con restricción de proteínas en la dieta y a veces con suplementos alimentarios (p. ej., aminoácidos esenciales, arginina, citrulina, suplementos calóricos sin proteínas) dependiendo del consumo proteico alimentario diario que se necesita para fomentar el crecimiento y el desarrollo.

La dosis diaria se debe ajustar individualmente en función de la tolerancia del paciente a las proteínas y al consumo proteico alimentario diario que necesite.

Se podría necesitar tratamiento con fenilbutirato de glicerol de por vida a menos que se opte por un trasplante de hígado ortotópico.

Pacientes pediátricos y adultos

Las dosis recomendadas para los pacientes que no han recibido previamente ácido fenilbutírico y para los pacientes que cambian de fenilbutirato de sodio o de fenilacetato de sodio/benzoato de sodio inyectable a fenilbutirato de glicerol son diferentes.

La dosis diaria total recomendada de fenilbutirato de glicerol se basa en el área de la superficie corporal y oscila entre 4,5 mL/m²/día a 11,2 mL/m²/día [5,3 g/m²/día a 12,4 g/m²/día) y se debe tener en cuenta lo siguiente:

La dosis diaria total se debe dividir en cantidades equivalentes y administrar con cada comida o toma (p. ej., de tres a seis veces al día). Cada dosis se debe redondear hacia arriba al 0,1 mL más próximo en los pacientes menores de 2 años y al 0,5 mL más próximo en los pacientes de 2 años de edad o mayores.

Dosis inicial recomendada en pacientes que no han recibido previamente fenilbutirato:

- 8,5 mL/m²/día (9,4 g/m²/día) en pacientes con una superficie corporal (SC) < 1,3 m²
- 7 mL/m²/día (8 g/m²/día) en pacientes con una SC ≥ 1,3 m²

Dosis inicial en pacientes que cambian de fenilbutirato de sodio a fenilbutirato de glicerol:



Los pacientes que cambian de fenilbutirato de sodio a fenilbutirato de glicerol deben recibir la dosis de fenilbutirato de glicerol que contenga la misma cantidad de ácido fenilbútrico. La conversión es la siguiente:

- Dosis diaria total de fenilbutirato de glicerol (mL) = dosis diaria total de fenilbutirato de sodio en comprimidos (g) $\times$ 0,86
- Dosis diaria total de fenilbutirato de glicerol (mL) = dosis diaria total de fenilbutirato de sodio en polvo (g) $\times$ 0,81

Dosis inicial en pacientes que cambian de fenilacetato de sodio/ benzoato de sodio inyectable a fenilbutirato de glicerol:

Una vez estables, con el amoniaco controlado, los pacientes que cambian de fenilacetato de sodio/benzoato de sodio inyectable a fenilbutirato de glicerol deben recibir una dosis de fenilbutirato de glicerol en el extremo superior del intervalo de tratamiento (11,2 mL/m²/día), con análisis del amoniaco plasmático para guiar la dosificación posterior.

El esquema posológico diario recomendado de 8,5 mL/m²/día a 11,2 mL/m²/día durante un periodo de hasta 24 horas para los pacientes estabilizados ya sin hiperamonemia es el siguiente:

- Paso 1: 100% de la dosis de fenilacetato de sodio/benzoato de sodio y el 50% de la dosis de fenilbutirato de glicerol durante 4 a 8 horas;
- Paso 2: 50% de la dosis de fenilacetato de sodio/benzoato de sodio y el 100% de la dosis de fenilbutirato de glicerol durante 4 a 8 horas;
- Paso 3: interrupción del fenilacetato de sodio/benzoato de sodio y dosis completa de fenilbutirato de glicerol continuando según el esquema de alimentación durante 4 a 8 horas.

Ajuste y supervisión de la dosis en adultos y pacientes pediátricos:

La dosis diaria se debe ajustar de forma individual de acuerdo con la capacidad estimada de síntesis de urea del paciente, si la tuviera, la tolerancia a las proteínas y el consumo diario de proteínas alimentarias necesario para promover el crecimiento y desarrollo. Las proteínas alimentarias son aproximadamente un 16% de nitrógeno en peso. Dado que aproximadamente el 47% del nitrógeno obtenido a través de la alimentación se excreta como producto de desecho y alrededor del 70% de una dosis administrada de ácido 4-fenilbútrico (AFB) será convertido a fenilacetilglutamina urinaria (FAG-U), una dosis inicial estimada de fenilbutirato de glicerol durante un periodo de 24 horas es 0,6 mL de fenilbutirato de glicerol por gramo de proteína alimentaria consumida por cada periodo de 24 horas, suponiendo que todo el nitrógeno de desecho será cubierto por fenilbutirato de glicerol y excretado en forma de fenilacetilglutamina (FAG).

Ajuste basado en el amoniaco plasmático

La dosis de fenilbutirato de glicerol se debe ajustar para producir una concentración plasmática de amoniaco en ayunas que sea inferior a la mitad del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes de 6 años en adelante. En lactantes y niños de corta edad (generalmente menores de 6 años), en los que la obtención del amoniaco en ayunas es problemático debido a las frecuentes tomas o comidas, se debe mantener el valor del primer amoniaco de la mañana por debajo del LSN.

Ajuste basado en la fenilacetilglutamina urinaria

Las determinaciones de la FAG-U se pueden emplear como ayuda para orientar el ajuste de la dosis de fenilbutirato de glicerol y evaluar el cumplimiento terapéutico. Cada gramo de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



FAG-U excretado a lo largo de 24 horas cubre el nitrógeno de desecho generado a partir de 1,4 gramos de proteínas alimentarias. Si la excreción de FAG-U es insuficiente para cubrir el consumo diario de proteínas alimentarias y el amoniaco en ayunas es superior a la mitad del LSN recomendado, la dosis de fenilbutirato de glicerol se debe ajustar al alza. Para el ajuste de la dosis se debe tener en cuenta la cantidad de proteínas alimentarias que no ha sido cubierta, según indique la concentración de FAG-U a lo largo de 24 horas, y la dosis calculada de fenilbutirato de glicerol necesaria por gramo de proteína alimentaria consumida.

Las concentraciones de FAG-U en una prueba rápida que sean inferiores a las siguientes pueden indicar una administración inapropiada del medicamento y/o falta de cumplimiento terapéutico:

- 9000 microgramos ($\mu\text{g/mL}$) en pacientes menores de 2 años
- 7000 microgramos ($\mu\text{g/mL}$) en pacientes de edad > 2 años con una $\text{SC} \leq 1,3$
- 5000 microgramos ($\mu\text{g/mL}$) en pacientes de edad > 2 años con una $\text{SC} > 1,3$

Si las concentraciones de FAG-U en una prueba rápida caen por debajo de estos valores, se debe evaluar el cumplimiento terapéutico y/o la efectividad de la administración del medicamento (p. ej., mediante sonda nasogástrica) y considerar la posibilidad de aumentar la dosis de fenilbutirato de glicerol en pacientes que cumplan con el tratamiento, a fin de alcanzar un control óptimo del amoniaco (dentro del intervalo normal en pacientes menores de 2 años e inferior a la mitad del LSN en pacientes mayores en ayunas).

Ajuste basado en el fenilacetato y la fenilacetilglutamina plasmáticos

Los síntomas como vómitos, náuseas, cefalea, somnolencia, confusión o letargo, en ausencia de un valor elevado de amoniaco o una enfermedad intercurrente, pueden ser signos de toxicidad por ácido fenilacético. Por tanto, es posible que la determinación de la concentración plasmática de AFA y FAG sea útil para orientar la dosis. Se ha observado que, por lo general, el cociente AFA/FAG en plasma (ambos medidos en $\mu\text{g/mL}$) es inferior a 1 en pacientes sin acumulación de AFA. En pacientes con un cociente AFA/FAG superior a 2,5, es posible que un incremento adicional de la dosis de fenilbutirato de glicerol no aumente la formación de FAG, aunque la concentración plasmática de AFA sea mayor, debido a la saturación de la reacción de conjugación. En tales casos, el incremento de la frecuencia de administración puede resultar en una menor concentración plasmática de AFA y un menor cociente AFA/FAG. Se deben supervisar estrechamente las concentraciones de amoniaco cuando se modifique la dosis de fenilbutirato de glicerol.

Deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) y CITRIN (citrulinemia tipo 2)

No se han establecido la seguridad y eficacia del fenilbutirato de glicerol para el tratamiento de pacientes con deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) y CITRIN (citrulinemia tipo 2).

Población pediátrica

La posología es la misma en los pacientes adultos y pediátricos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años en adelante)

Los estudios clínicos de fenilbutirato de glicerol no han incluido un número suficiente de pacientes de edad ≥ 65 años para determinar si responden de forma distinta a los pacientes de menor edad. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe hacer con cautela, habitualmente comenzando en el extremo inferior del intervalo de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



dosis, que refleja la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades u otros tratamientos farmacológicos concomitantes.

Insuficiencia hepática

Dado que la conversión de AFA a FAG ocurre en el hígado, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden tener una menor capacidad de conversión y presentar una mayor concentración de AFA y un mayor cociente AFA/FAG en plasma. Por tanto, la dosis para adultos y pacientes pediátricos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave se debe iniciar en el extremo inferior del intervalo de dosis recomendado (4,5 mL/m²/día) y mantener al mínimo necesario para controlar la concentración de amoníaco del paciente. Un cociente AFA/FAG en plasma superior a 2,5 puede indicar una saturación de la capacidad de conversión de AFA a FAG y la necesidad de reducir la dosis y/o incrementar la frecuencia de administración. El cociente AFA/FAG en plasma puede ser útil para supervisar la posología.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con TCU e insuficiencia renal; se desconoce la seguridad de fenilbutirato de glicerol en pacientes con insuficiencia renal. El fenilbutirato de glicerol se debe utilizar con cautela en pacientes con insuficiencia renal grave. A ser posible, se debe iniciar y mantener la dosis de dichos pacientes al mínimo necesario para controlar la concentración de amoníaco en sangre.

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 para inclusión en listado DE VITALES NO DISPONIBLES
- Inserto INFG25UNCO-V01 12-09-2019
- Información para prescribir IPFG25UNCO-V01 12-09-2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.5 EXTRACTO SECO DE CORTEZA DE ABEDUL (80% Betulina) 10% OLEOGEL ESTÉRIL.

Expediente : 20173547
Radicado : 20191236260
Fecha : 29/11/2019
Interesado : BR Pharma International S.A.S.

Composición: Cada 100 g de Oleogel contienen: 10 g de extracto (como extracto seco, refinado) de corteza de abedul de *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh. así como híbridos de ambas especies, correspondientes a 7,2 – 8,8 g de Betulina)

Forma farmacéutica: Oleogel estéril

Indicaciones: Tratamiento de heridas de espesor parcial en adultos.

Contraindicaciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infección en la herida

El medicamento es un Oleogel estéril. Sin embargo, la infección de la herida es una complicación importante y grave que puede ocurrir durante la curación de esta. En caso de infección, se recomienda suspender el tratamiento con el medicamento. Se puede requerir un tratamiento estándar adicional.

Tamaño de la herida

El tamaño medio de la herida tratada con el medicamento en estudios clínicos en heridas de donantes de injerto de piel de grosor dividido fue de 40,7 cm² (rango 8-300 cm²). En el estudio de herida por quemaduras de grado 2a, el tamaño medio de la herida tratada con el medicamento fue de 108 cm² (rango 23-395 cm²).

Duración de uso

No hay información disponible sobre el uso clínico del medicamento durante más de 4 semanas.

Espesor parcial quemaduras

Se necesita una evaluación crítica repetida de la profundidad de la quemadura y la progresión de la curación. Las heridas que se evalúan como incapaces de sanar dentro de un período de tiempo aceptable pueden necesitar medidas quirúrgicas (por ejemplo, injerto de piel de espesor dividido) para reducir el riesgo de cicatrización hipertrófica.

Otros tipos de heridas

No hay experiencia clínica del uso del medicamento para el tratamiento de heridas crónicas, por ejemplo: úlceras del pie diabético o úlceras venosas de la pierna.

Alergia al polen de abedul

El medicamento es seguro de usar para personas alérgicas al polen de abedul, ya que estos alérgenos no están presentes en la formulación final.

Método de administración

Las heridas frescas deben lograr la hemostasia antes de la aplicación del medicamento. Si es necesario, las heridas (heridas accidentales) se deben limpiar de acuerdo con el procedimiento estándar utilizando, por ejemplo, solución antiséptica para heridas, antes de la aplicación del medicamento.

El medicamento es para un único uso. Una vez abierto debe utilizarse de inmediato y se debe descartar la porción sobrante.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron complicación de la herida (en 2,9% de los pacientes), dolor de piel (2,5%) y prurito (1,3%). Las reacciones adversas fueron reacciones en el sitio de administración solamente. Las reacciones adversas de la complicación de la herida, como la infección de la herida y la necrosis de la herida, son

complicaciones de la cicatrización de heridas cutáneas de espesor parcial y pueden ser graves.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla, las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y el término preferido. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infección de la herida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dolor de piel	Dermatitis
	Prurito	Rash prurítico
		Púrpura
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento.	Complicaciones de la herida*	

* La complicación de la herida comprende diferentes tipos de complicaciones locales, como complicaciones posteriores al procedimiento, necrosis de la herida, secreción de la herida, cicatrización deteriorada o inflamación de la herida.

Además, existe un informe de caso de dermatitis de contacto reportado por la literatura en un paciente después del uso prolongado de un extracto tópico de corteza de abedul contenido en un producto cosmético.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Dado que la exposición sistémica al ingrediente activo después de la aplicación cutánea es insignificante, no se espera interacción con tratamientos sistémicos. Las interacciones con productos tópicos no se han investigado en ensayos clínicos. Otros productos tópicos no deben usarse concomitantemente con el medicamento, sino de forma secuencial o alternativa, según la necesidad clínica.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:
Posología

El Oleogel debe aplicarse sobre la superficie de la herida con un grosor de aproximadamente 1 mm, y cubrirse con un vendaje estéril. El Oleogel se debe volver a aplicar en cada cambio de apósito para heridas, hasta que la herida se cure, hasta por 4 semanas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática.

No se han realizado estudios formales con el medicamento en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se prevén ajustes de dosis ni consideraciones especiales para pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia del medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

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 para inclusión en listado de vitales no disponibles

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.2 y por tanto este producto debe ser estudiado por la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios.

3.1.1.6 ROWATINEX

Expediente : 20163036
Radicado : 20191088857 / 20191245128
Fecha : 10/12/2019
Interesado : Itupharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cápsulas: Cada cápsula de capa entérica contiene:

Pineno ($\alpha+\beta$) 31 mg, Canfeno 15 mg, Cineol 3 mg, Fenchona 4 mg, Borneol 10 mg, Anetol 4 mg y Aceite de Oliva 33 mg.

Líquido: Cada 100 g de líquido contiene:

Pineno ($\alpha+\beta$) 31 g, Canfeno 15 g, Cineol 3 g, Fenchona 4 g, Borneol 10 g, Anetol 4 g y Aceite de Oliva 33g.

Forma farmacéutica:

Cápsulas de capa entérica

Gotas Solución oral

Indicaciones:

Esta indicado para el tratamiento de los espasmos del tracto urinario y la inflamación asociada con urolitiasis. Rowatinex ayuda también en la disolución y expulsión de los cálculos en el sistema renal.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes.

Precauciones y advertencias:

Se debe incrementar la toma de líquido durante la terapia. Solo se debe usar el producto con cautela en pacientes que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o fármacos metabolizados en el hígado.

Reacciones adversas:

No se han reportado efectos colaterales de importancia.

Interacciones:

Los aspectos de seguridad y/o las interacciones farmacodinámicas y farmacológicas de Rowatinex no se han evaluado en estudios preclínicos.

No hay estudios que investiguen las interacciones farmacocinéticas de Rowatinex en animales, pero si existen algunos sobre la influencia de los terpenos individuales presentes en Rowatinex sobre la actividad de Isoenzimas del citocromo P450.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Cápsulas:

Adultos: A no ser diferentemente recomendado por el médico, la dosis habitual es de 1 - 2 cápsulas tres veces al día antes de las comidas. En caso de cólico 2 - 3 cápsulas 4 - 5 veces al día antes de las comidas.

Niños 6 - 14 años: La dosis habitual es de 1 cápsula dos veces al día antes de las comidas.

Líquido:

Adultos: A no ser diferentemente recomendado por el médico, la dosis habitual es de 3 - 5 gotas de líquido 4 - 5 veces al día antes de las comidas. En caso de cólico 20 - 30 gotas de líquido cinco veces al día antes de las comidas.

Niños 6 - 14 años: La dosis habitual es de 1 - 2 gotas de líquido dos veces al día antes de las comidas.

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. 2019012283 emitido mediante Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB, 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
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191088857
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191088857

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, dado que el interesado no aporta información adicional de seguridad y eficacia que desvirtúe lo conceptuado en el Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.8. El interesado argumenta un uso bien establecido, sin embargo, de acuerdo con el estado del arte actual, este producto no se encuentra en las guías de práctica clínica como una opción de tratamiento.

Adicionalmente, de acuerdo con la información allegada, relacionada con la versión 0 del plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala considera que los datos y documentación entregada por el titular no dan respuesta a lo solicitado en el concepto del Acta No. 11 de 2019, numeral 3.1.1.8, dado que no allegan el programa de farmacovigilancia de la compañía.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. LIBTAYO 50mg/mL

Expediente : 20158475
Radicado : 20191025726 / 20191075931 / 20191130743 / 20191136720
Fecha : 18/07/2019 -
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial de 7mL contiene 50mg/mL de Cemiplimab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:
Libtayo es un anticuerpo bloqueante del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo (CSCC) metastásico o en estadio localmente avanzado que no son candidatos para la cirugía curativa.

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

Precauciones y advertencias:

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario
Se ha observado neumonitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Evalúe a los pacientes respecto a los cuales existan sospechas de neumonitis con estudios radiográficos y maneje con modificaciones al tratamiento y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día (grado 2) o de 2 a 4 mg/kg al día (grado 3 o mayor o grado 2 moderado recurrente) de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides. Suspenda Libtayo para una neumonitis moderada (grado 2). Reanude Libtayo si la neumonitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de reducir gradualmente la dosis de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente para neumonitis grave (grado 3), con riesgo de mortalidad (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

La neumonitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 13 (2,4 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con neumonitis de grado 5, y 4 (0,7 %) pacientes con neumonitis de grado 3. La neumonitis relacionada con el sistema inmunitario derivó en la interrupción permanente de Libtayo en 7 (1,3 %) de 534 pacientes. Entre los 13 pacientes con neumonitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,8 meses (intervalo: de 7 días a 7,4 meses) y la duración media de la neumonitis fue de 25 días (intervalo: de 5 días a 4,9 meses). Once pacientes (2,1 %) recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 7 días (intervalo: de 1 día a 4,7 meses). 9 (69,2 %) de los 13 pacientes se habían aliviado de la neumonitis al momento del corte de datos.



Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de diarrea o colitis y maneje con modificaciones al tratamiento, agentes antidiarreicos y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides en el caso de diarrea o colitis de grado 2 o superior. Suspenda Libtayo para diarrea o colitis moderada o grave (grado 2 o 3) hasta su alivio. Reanude Libtayo si la diarrea o la colitis mejora o se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Suspenda de manera permanente Libtayo en el caso de diarrea o colitis con riesgo de mortalidad (grado 4) o grave recurrente (grado 3).

La diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 5 (0,9 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 2 (0,4 %) con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario de grado 3. La diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario condujo a la interrupción permanente de Libtayo en 1 (0,2 %) paciente. Entre los 5 pacientes con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue 3,8 meses (intervalo: de 15 días a 4,5 meses) y la duración media de la diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario fue de 23 días (intervalo: de 4 días a 3,0 meses). Tres pacientes (0,6 %) con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 28 días (intervalo: de 12 días a 2,0 meses). 3 (60 %) de los 5 pacientes se habían aliviado de la diarrea o la colitis relacionada con el sistema inmunitario al momento del corte de los datos.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado hepatitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar resultados anormales en pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo, y maneje con modificaciones al tratamiento y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides para hepatitis de grado 2 (AST o ALT > 3 y $\leq 5 \times$ ULN o bilirrubina total $> 1,5$ y $\leq 3 \times$ ULN) o superior. Suspenda Libtayo para una hepatitis moderada (grado 2) hasta su alivio. Reanude Libtayo si la hepatitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si regresa a los valores iniciales de AST o ALT una vez finalizada la reducción gradual de la dosis de corticosteroides. Interrumpa de manera permanente para hepatitis relacionada con el sistema inmunitario grave (grado 3 con AST o ALT $> 5 \times$ ULN o bilirrubina total $> 3 \times$ ULN) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

La hepatitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 11 (2,1 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario de grado 5, 1 (0,2 %) paciente de grado 4, y 9 (1,7 %) pacientes de grado 3. La hepatitis relacionada con el sistema inmunitario derivó en la interrupción permanente de Libtayo en un 0,9 % (5/534) de los pacientes. Entre los 11 pacientes con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,0 mes (intervalo: de 7 días a 4,2 meses) y la duración media de la hepatitis fue de 15 días (intervalo: de 8 días a 2,7 meses). Diez (1,9 %) pacientes con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 10,5 días (intervalo: de 2 días a 1,9 meses). 8 (72,7 %) de los 11 pacientes se habían aliviado de la hepatitis al momento del corte de los datos.

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han observado endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo.

Trastornos tiroideos (hipotiroidismo/hipertiroidismo)

Se han observado trastornos tiroideos relacionados con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo. Pueden aparecer trastornos tiroideos en cualquier momento durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea al inicio del tratamiento, de forma periódica durante el tratamiento, y según se indique con base en la evaluación clínica. Maneje a los pacientes con terapia de reemplazo hormonal (si está indicado), así como con modificaciones al tratamiento. Inicie la gestión médica para el control del hipertiroidismo. Suspenda Libtayo para trastornos tiroideos graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo cuando los trastornos tiroideos regresen al grado 0 a 1 o cuando de otro modo sean estables clínicamente.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo ocurrió en 32 (6,0 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario de grado 3. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con Libtayo debido al hipotiroidismo. Entre los 32 pacientes con hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,0 meses (intervalo: de 15 días a 13,7 meses) y la duración media fue de 5,2 meses (intervalo: de 1 día a 13,4 meses). El hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario se resolvió en 3 (9,4 %) de los 32 pacientes.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo ocurrió en 8 (1,5 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hipertiroidismo de grado 3. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con Libtayo debido al hipertiroidismo. Entre los 8 pacientes con hipertiroidismo, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,6 meses (intervalo: de 28 días a 5,7 meses) y la duración media fue de 1,4 meses (intervalo: de 8 días a 4,7 meses). El hipertiroidismo se resolvió en 3 (37,5 %) de los 8 pacientes.

Hipofisitis

Se ha observado hipofisitis relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis y maneje con modificaciones al tratamiento, con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides, así como terapia de reemplazo hormonal, según esté indicado clínicamente. Suspenda Libtayo en casos moderados (grado 2), graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo si la hipofisitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si de otro modo es estable clínicamente.

La hipofisitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 1 (0,2 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo. El evento se clasificó como hipofisitis de grado 3.

Insuficiencia suprarrenal

Se ha observado insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento y maneje con modificaciones al tratamiento, con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides y terapia de reemplazo hormonal, según esté indicado clínicamente. Suspenda Libtayo en casos moderados (grado 2), graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo si la insuficiencia suprarrenal mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si de otro modo es estable clínicamente.



La insuficiencia suprarrenal ocurrió en 2 (0,4 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con insuficiencia suprarrenal de grado 3. La insuficiencia suprarrenal no condujo a la interrupción permanente de Libtayo en ningún paciente. Entre los 2 pacientes con insuficiencia suprarrenal, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 10,9 meses (intervalo: de 10,4 meses a 11,5 meses) y la duración media fue de 3,4 meses (intervalo: de 1,8 meses a 5,1 meses). Uno de los 2 pacientes se trató con corticosteroides sistémicos. El paciente recibió una dosis alta de corticosteroides durante 1 día.

Diabetes mellitus tipo 1

Se ha observado diabetes mellitus tipo 1 relacionada con el sistema inmunitario, incluida la cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar hiperglucemia, así como signos y síntomas de diabetes, y maneje con antihiperglucémicos orales o insulina, así como con modificaciones al tratamiento. Suspenda Libtayo y administre antihiperglucémicos o insulina en pacientes con hiperglucemia grave o con riesgo de mortalidad (grado ≥ 3). Reanude Libtayo cuando se logre un control metabólico con el reemplazo con insulina o antihiperglucémicos.

Ocurrió una nueva aparición de diabetes mellitus tipo 1 en 4 (0,7 %) de 534 pacientes, incluidos 2 (0,4 %) pacientes con hiperglucemia de grado 4 y 2 (0,4 %) pacientes con hiperglucemia de grado 3. La diabetes mellitus tipo 1 derivó en la interrupción permanente de Libtayo en 1 paciente.

Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluida la erupción cutánea, eritema multiforme, penfigoide y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (algunos casos con resultados mortales). Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas sobre sospechas de reacciones cutáneas graves y excluya otras causas. Maneje a los pacientes con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides para reacciones adversas cutáneas de grado 2 que duren más de 1 semana, graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Suspenda Libtayo para reacciones adversas cutáneas de grado 2 que duren más de 1 semana o graves (grado 3). Reanude si la reacción adversa cutánea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Para los síntomas o signos de SJS o TEN, interrumpa Libtayo y remita al paciente a una atención especializada para su evaluación y tratamiento. Suspenda de manera permanente Libtayo para reacciones adversas cutáneas con riesgo de mortalidad (grado 4) o si se confirma el SJS o TEN.

Han ocurrido casos de SJS/TEN/estomatitis, incluso TEN mortales, después de 1 dosis de Libtayo en pacientes con exposición previa a idelalisib, que participaban en un ensayo clínico que evalúa Libtayo en casos de linfoma no hodgkiniano (LNH), y que recientemente se expusieron a antibióticos que contienen sulfas. Maneje a los pacientes inmediatamente con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides tal como se ha descrito anteriormente.

Ocurrieron reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario en 9 (1,7 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 6 (1,1 %) pacientes con grado 3. Las reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario no condujeron a la interrupción permanente de Libtayo en ningún paciente. Entre los 9 pacientes con reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,1 mes (intervalo: de 2 días a 3,7 meses) y la duración media fue de 2,3 meses (intervalo: de 29 días a 9,2 meses). Ocho pacientes (1,5 %) con reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una media de 13,5 días (intervalo: de 7 días a 2,5 meses). 6 (66,7 %) de 9 pacientes se habían aliviado al momento del corte de los datos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

La nefritis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, se ha observado en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función renal. Maneje a los pacientes con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides. Suspenda Libtayo para el grado 2. Reanude Libtayo si la nefritis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente para nefritis grave (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

La nefritis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 3 (0,6 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 2 (0,4 %) pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario de grado 3. La nefritis relacionada con el sistema inmunitario condujo a la interrupción permanente de Libtayo en 1 (0,2 %) paciente. Entre los 3 pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,8 meses (intervalo: de 29 días a 4,1 meses) y la duración media de nefritis fue de 18 días (intervalo: de 9 días a 29 días). Dos (0,4 %) pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una media de 1,5 meses (intervalo: de 16 días a 2,6 meses). Los 3 pacientes se habían aliviado de nefritis al momento del corte de los datos.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mortales y graves con Libtayo. Estas reacciones relacionadas con el sistema inmunitario pueden incluir cualquier sistema de órganos. La mayoría de las reacciones relacionadas con el sistema inmunitario inicialmente se manifiesta durante el tratamiento con Libtayo; sin embargo, las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario pueden ocurrir después de la interrupción de Libtayo.

En relación con sospechas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, evalúe para confirmar una reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario y para eliminar otras causas. Administre con modificaciones al tratamiento, con terapia de reemplazo hormonal (si está indicado clínicamente) y con corticosteroides. Dependiendo de la gravedad de la reacción adversa, suspenda o interrumpa permanentemente Libtayo, administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, y, si corresponde, inicie la terapia de reemplazo hormonal. Cuando mejore a grado 1 o menos, comience a disminuir gradualmente los corticosteroides. Reanude el tratamiento con Libtayo si otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mejoran y se mantienen de grado 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente Libtayo para reacciones adversas con riesgo de mortalidad (sin incluir endocrinopatías), o reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario graves recurrentes (grado 3), o reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario persistentes de grado 2 o 3 que duren 12 semanas o más (sin incluir endocrinopatías), o de no ser posible la reducción de la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día durante 12 semanas.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario clínicamente significativas se produjeron con una incidencia de menos del 1 % de los 534 pacientes tratados con Libtayo: 2 (0,4 %) meningitis (1 de grado 4 y 1 de grado 3), 1 (0,2 %) encefalomiелitis paraneoplásica (grado 5), 1 (0,2 %) artritis (grado 3), 1 (0,2 %) síndrome de Guillain-Barré (grado 3), 1 (0,2 %) encefalitis (grado 3), 1 (0,2 %) polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (grado 2), 1 (0,2 %) inflamación del sistema nervioso

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

central (grado 2), 1 (0,2 %) miocarditis autoinmunitaria (grado 3), 1 (0,2 %) púrpura trombocitopénica inmunitaria (grado 2), 2 (0,4 %) mialgia (grado 3), 1 (0,2%) síndrome de Sjögren (grado 2), 1 (0,2 %) vasculitis (grado 2) y 1 (0,2 %) miastenia gravis (grado 2). Un evento adicional de miastenia gravis de grado 4 ocurrió en un paciente con exposición previa a idelalisib que participaba en un ensayo clínico que evalúa Libtayo en casos de linfoma no hodgkiniano (LNH). El paciente también experimentó miositis.

Reacciones relacionadas con la infusión

Libtayo puede provocar reacciones relacionadas con la infusión graves o con riesgo de mortalidad. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión y maneje con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides. Interrumpa o disminuya la velocidad de la infusión para reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión. Detenga la infusión e interrumpa de forma permanente Libtayo para reacciones relacionadas con la infusión graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

Ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión graves (grado 3) en 1 (0,2 %) de 534 pacientes tratados con Libtayo. El paciente interrumpió el tratamiento y se recuperó de las reacciones relacionadas con la infusión.

Reacciones adversas:

Los datos descritos en la sección advertencias y precauciones muestran la exposición a Libtayo en 534 pacientes en estudios clínicos no controlados. Esto incluyó a 98 pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo (*cutaneous squamous cell carcinoma*, CSCC) (ganglionar o a distancia) metastásico (CSCC metastásico), 65 pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo localmente avanzado (CSCC localmente avanzado) y 371 pacientes con otras neoplasias malignas sólidas avanzadas. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Libtayo en los 163 pacientes con CSCC avanzado (CSCC metastásico y CSCC localmente avanzado) en el estudio 1423 y en el estudio 1540. Los pacientes en ambos estudios recibieron Libtayo como infusión intravenosa durante 30 minutos, hasta la progresión inequívoca de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la finalización del tratamiento programado. El estudio 1423 fue un estudio abierto, multicéntrico en 397 pacientes con una variedad de tumores sólidos avanzados. Se incluyeron 16 pacientes con CSCC metastásico y 10 pacientes con CSCC localmente avanzado. El estudio 1540 fue un estudio abierto, multicéntrico en el que había inscritos 137 pacientes con CSCC metastásico o CSCC localmente avanzado al momento del corte de los datos. En los pacientes con CSCC avanzado, la duración media de exposición a Libtayo fue de 20 semanas (intervalo: de 3 días a 71 semanas).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: mediana de edad de 71,0 años (intervalo: de 38 a 96), 84,7 % de sexo masculino, 96,3 % de raza blanca, puntaje de desempeño según el ECOG de 0 (44,2 %) o 1 (55,8 %) y el 42,9 % de los pacientes se había sometido al menos a 1 terapia contra el cáncer y 73,0 % había recibido radioterapia anteriormente.

Libtayo se suspendió de forma permanente debido a reacciones adversas en 8 (4,9 %) pacientes; la única reacción adversa que resultó en la interrupción permanente del tratamiento en más de 1 paciente fue la neumonitis. Hubo reacciones adversas graves en 13 (8 %) pacientes. La única reacción adversa grave que se produjo en más de 1 paciente fue la neumonitis. No hubo reacciones adversas de grado 4. Las reacciones adversas de grado 3 reportadas en más de 1 paciente fueron hepatitis, erupción cutánea, aumento de aspartato aminotransferasa y neumonitis.

En la Tabla 2 se resume la incidencia de las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que reciben Libtayo.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes con CSCC avanzado que recibieron Libtayo

Reacciones adversas SOC/ TP	Libtayo N=163	
	Todos los Grados N (%)	Grado 3 - 4 N (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ^a	32 (19,6)	2 (1,2)
Prurito ^b	17 (10,4)	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ^c	20 (12,3)	1 (0,6)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga ^d	34 (20,9)	1 (0,6)
Trastornos en el sistema musculo-esquelético y tejido conjuntivo		
Mialgia	4 (2,5)	1 (0,6)
Artritis	2 (1,2)	1 (0,6)
Pruebas complementarias		
Aumento de la alanina aminotransferasa	8 (4,9)	1 (0,6)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	6 (3,7)	2 (1,2)
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	3 (1,8)	0
Aumento de creatinina en sangre	3 (1,8)	0
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	12 (7,4)	0
Hipertiroidismo	3 (1,8)	0
Insuficiencia suprarrenal	1 (0,6)	1 (0,6)
Hipofisitis	1 (0,6)	1 (0,6)
Trastornos del sistema nervioso		
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	1 (0,6)	0
Meningitis	1 (0,6)	1 (0,6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Neumonitis	6 (3,7)	2 (1,2)
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacción relacionada con la infusión	7 (4,3)	0
Síndrome de Sjögren	1 (0,6)	0
Trastornos hepatobiliares		
Hepatitis	3 (1,8)	3 (1,8)
Trastornos renales y urinarios		
Nefritis	1 (0,6)	0
Trastornos cardíacos		
Miocarditis autoinmunitaria	1 (0,6)	1 (0,6)

^aErupción es un término compuesto que incluye erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea, dermatitis, erupción generalizada, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, eritema, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica y reacción en la piel.

^bPrurito es un término compuesto que incluye prurito y prurito alérgico.

^cDiarrea es un término compuesto que incluye colitis y diarrea.

^dFatiga es un término compuesto que incluye fatiga y astenia.

Immunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con Libtayo. Aproximadamente el 1,3 % de los 398 pacientes desarrolló anticuerpos a cemiplimab surgidos durante el tratamiento. Los títulos de anticuerpos fueron de bajo a moderado y ninguno desarrolló anticuerpos neutralizantes. Ninguno de los pacientes con CSCC desarrolló anticuerpos que surgieran del tratamiento.

Aproximadamente el 0,3 % de los 398 pacientes tuvo respuestas persistentes a los anticuerpos, que se definen por tener al menos 2 muestras consecutivas positivas después del inicio con al menos 16 semanas de separación.

En los pocos pacientes que desarrollaron anticuerpos contra cemiplimab, no hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado. La presencia de ADA no se asoció con eventos adversos significativos o EArSi (eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario).

Interacciones:
No se han realizado estudios de interacción farmacológica de naturaleza farmacocinética con cemiplimab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
General

La dosis recomendada de Libtayo es de 350 mg (cada 3 semanas) administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión sintomática de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

El tratamiento podrá continuarse mediante la progresión inicial medible de la enfermedad hasta la progresión sintomática de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

No se recomienda ninguna reducción de la dosis. Podría ser necesario el retraso de la administración de la dosis o su interrupción en función de la tolerabilidad y seguridad individuales. Las modificaciones recomendadas para manejar las reacciones adversas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones al tratamiento recomendadas en relación con las reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
Neumonitis	Grado 2	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día y hasta 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la neumonitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4 o Grado 2 recurrente	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 2 mg/kg al día a 4 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
Colitis	Grado 2 o 3	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la colitis o la diarrea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 4 o Grado 3 recurrente	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Hepatitis	Grado 2 con AST o ALT > 3 y ≤ 5 × ULN o bilirrubina total > 1,5 y ≤ 3 × ULN	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
	Grado ≥ 3 con AST o ALT > 5 × ULN o bilirrubina total > 3 × ULN	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Hipotiroidismo	Grado 3 o 4	Suspenda Libtayo	Inicie el reemplazo de la hormona tiroidea según se indique clínicamente
		Reanude Libtayo cuando el hipotiroidismo regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente	
Hipertiroidismo	Grado 3 o 4	Suspenda Libtayo	Inicie el tratamiento sintomático
		Reanude Libtayo cuando el hipertiroidismo regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente	

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
Hipofisitis	Grado 2 a 4	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis y el reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado
		Reanude Libtayo si la hipofisitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente, o de otro modo es clínicamente estable	
Insuficiencia suprarrenal	Grado 2 a 4	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la insuficiencia suprarrenal mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente, o de otro modo es estable clínicamente	
Diabetes mellitus tipo 1	Grado 3 o 4 (hiperglucemia)	Suspenda Libtayo	Iniciar el tratamiento con antihiperglucémicos según esté indicado clínicamente
		Reanude Libtayo cuando la diabetes mellitus regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente	
Reacciones adversas cutáneas	Grado 2 con una duración de más de 1 semana, grado 3 o sospecha del síndrome de Stevens-Johnson (<i>Stevens-Johnson syndrome</i> , SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (<i>toxic epidermal necrolysis</i> , TEN)	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
	Reanude Libtayo si la reacción cutánea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente		
	Grado 4 o SJS o TEN confirmado	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
Reacciones cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario u otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes con tratamiento previo de idelalisib	Grado 2	Suspenda Libtayo	Inicie inmediatamente el tratamiento sintomático, que incluye la dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la reacción cutánea u otra reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4 (sin incluir endocrinopatías) o grado 2 recurrente	Interrumpa de forma permanente	Inicie inmediatamente el tratamiento sintomático, que incluye la dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Nefritis	Grado 2	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la nefritis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (incluidas, entre otros, meningitis, encefalomiелitis paraneoplásica, artritis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, inflamación del sistema nervioso central, miocarditis	Signos o síntomas clínicos moderados o graves de una reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario que no se describe arriba	Suspenda Libtayo	Inicie tratamiento sintomático
		Reanude Libtayo si otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mejoran y se mantienen de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	– Reacción adversa con riesgo de mortalidad (sin incluir endocrinopatías)	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
autoinmunitaria, y púrpura trombocitopénica inmunitaria, mialgia, síndrome de Sjögren, vasculitis, miastenia gravis) ^b	– Reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario grave y recurrente de grado 3 – Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario persistentes de grado 2 o 3 con una duración de 12 semanas o más (sin incluir endocrinopatías) – Imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día durante 12 semanas		de una reducción gradual de la dosis
Reacción relacionada con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpa o reduzca la velocidad de la infusión	Inicie tratamiento sintomático
	Grado 3 o 4	Interrumpa de forma permanente	

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior de lo normal.
^a La toxicidad se clasifica según los Criterios comunes para la terminología de eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute). Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).
^b Valores observados con Libtayo o con otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1

Insuficiencia renal
Según un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Libtayo para pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática
Según un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Libtayo para pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado Libtayo en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Niños y adolescentes
No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de Libtayo en niños de 0 a 18 años.

Geriatría
No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores (≥ 75 años).

Terapia concomitante
No aplica.

- Administración**
- Se debe administrar Libtayo mediante infusión intravenosa durante 30 minutos a través de una línea intravenosa que contiene un filtro estéril, en línea o complementario (tamaño de poro de 0,2 micrones a 5 micrones).

No se deben coadministrar otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019006189 emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191025726
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191025726

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante radicado No. 20191137043, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada no es sustancialmente diferente de la presentada en los radicados 20191025726, 20191075931 y 20191136720 y por tanto, se ratifica en el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1.

3.1.2.2. INCRELEX 10 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente: 20154631
Radicado: 20181240647 / 20181264041 / 20191092160 / 20191108736 / 20191122567 / 20191248198
Fecha: 28/06/2019
Interesado: Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Mecasermina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

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

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Precauciones y advertencias:

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

Mecasermina no es un sustituto del tratamiento con GH.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Excipientes
Increlex contiene 9 mg/ml de alcohol bencílico como conservante.
El alcohol bencílico puede provocar reacciones tóxicas y anafilactoides en lactantes y en niños de hasta 3 años de edad.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, lo que se considera esencialmente exento de sodio.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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

Interacciones:
No se han realizado estudios de interacciones.

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

Vía de administración: Subcutánea

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

Posología

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



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

Población pediátrica

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Forma de administración

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

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

Increlex no debe administrarse por vía intravenosa.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

La solución debe ser transparente inmediatamente después de sacarla de la nevera. Si la solución está turbia, o contiene partículas, no debe inyectarse.

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004460 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Rev Biopas Nov2018 allegado mediante radicado No. 20181240647
- Información para prescribir Rev Biopas Nov2018 allegado mediante radicado No. 20181240647
- Inclusión en el listado de vitales no disponibles
-

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 BEVAAS 100 & BEVAAS 400 CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20157911
Radicado : 20191018840 / 20191131817 / 20191149168
Fecha : 05/08/2019
Interesado : Seven Pharma S.A.S.

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab
Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para Infusión en 4 ml y 16 ml. En Vial un solo uso

Indicaciones:

Carcinoma metastásico de colon o recto

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-fluorouracilo.

Bevacizumab, en combinación con la quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatina, está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado en un régimen de primera línea que contiene Bevacizumab.

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

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico no escamoso e irresecable en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Glioblastoma:

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos después de una terapia previa como agente único.

Carcinoma metastásico de células renales (CCRm):

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en combinación con interferón alfa.

Carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino:

Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecan está indicado para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Cáncer de mama metastásico (mBC):

Bevacizumab en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que el tratamiento con otras opciones de quimioterapia, incluidos los taxanos o las antraciclinas, no se considera adecuado.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes en la formulación.

Hipersensibilidad a los productos celulares de ovario de hámster chino (CHO) u otros anticuerpos humanos o humanizados recombinantes.

Embarazo

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando se tratan con Bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto; por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación gastro intestinal GI en pacientes tratados con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab y todos los pacientes con perforación gastro intestinal GI tenían antecedentes de radiación previa. La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas no GI

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando se tratan con Bevacizumab.

Suspenda permanentemente el Bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 [Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE v.3)]. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otras fístulas.

En los casos de fístula interna que no surjan en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bevacizumab.

Complicaciones de cicatrización de heridas.

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de curación de la herida. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. La terapia no debe iniciarse durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente curada. En pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de la herida durante la terapia, el tratamiento debe suspenderse hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe ser retenida para cirugía electiva. La fascitis necrotizante, incluidos los casos fatales, rara vez se ha notificado en pacientes tratados con Bevacizumab. Esta afección suele ser secundaria a complicaciones de la cicatrización de la herida, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. El tratamiento con Bevacizumab se debe suspender en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y el tratamiento adecuado debe iniciarse de inmediato.

Hipertensión:

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión es probable que sea dosis dependiente. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. No hay información sobre el efecto de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. El control de la presión arterial generalmente se recomienda durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente mediante el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. El uso de diuréticos para controlar la hipertensión no se recomienda en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia a base de cisplatino. Bevacizumab debe interrumpirse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)

Ha habido reportes raros de pacientes tratados con Bevacizumab que desarrollan signos y síntomas que son consistentes con el PRES, un trastorno neurológico raro, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales o cortical Ceguera, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (MRI). En pacientes que desarrollan PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que previamente presentaron PRES.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con Bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria de cualquier Grado (Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. - Terminología común para eventos adversos [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante un análisis de orina con tira reactiva antes de comenzar y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La terapia debe ser permanente.

Tromboembolismo arterial:

La incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM) fue mayor en pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben Bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o edad mayor de 65 años tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con Bevacizumab.

La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolia pulmonar bajo tratamiento con Bevacizumab.

Los pacientes tratados por cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos.

Se debe suspender el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con reacciones tromboembólicas que ponen en peligro la vida (Grado 4), incluida la embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ Grado 3 deben ser monitoreados de cerca (NCI-CTCAE v.3).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a tumores. Bevacizumab debe suspenderse de forma permanente en pacientes que experimentan sangrado de Grado 3 o 4 durante la terapia con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Los pacientes con metástasis del SNC no tratados se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab, según los procedimientos de imagen o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado del SNC, y debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab en casos de sangrado intracraneal.

No hay información sobre el perfil de seguridad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras recibían tratamiento no parecían tener un aumento en la tasa de sangrado de Grado 3 o superior cuando se trataron con una dosis completa de warfarina y Bevacizumab concomitantemente (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar / hemoptisis:

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia / hemoptisis pulmonar grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia / hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre roja) no deben tratarse con Bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

Las reacciones consistentes con la ICC se informaron en ensayos clínicos. Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como una enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva con Bevacizumab.

Neutropenia e infecciones:

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC, mBC y en combinación con paclitaxel y topotecan en el cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones de infusión / hipersensibilidad. Se recomienda la observación cercana del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab como se espera para cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si ocurre una reacción, la infusión debe suspenderse y deben administrarse las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):

Se han notificado casos de ONJ en pacientes con cáncer tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



intravenosos, para los cuales la ONJ es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando el Bevacizumab y los bifosfonatos intravenosos se administren de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y una odontología preventiva apropiada antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos, deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, si es posible.

Uso intravítreo:

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF en circulación después de la terapia intravítrea anti-VEGF. Se han notificado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores de VEGF.

Trastornos oculares:

Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves después del uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab compuesto de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro epitelial del pigmento retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retinal y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han provocado diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica / fertilidad:

Bevacizumab puede perjudicar la fertilidad femenina. Por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad se deben discutir con las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab.

Toxicidad embrio-fetal:

El Bevacizumab puede causar daño fetal según el mecanismo de acción del fármaco y los hallazgos de estudios en animales. Se observaron malformaciones congénitas con la administración de Bevacizumab a conejos embarazadas durante la organogénesis cada 3 días a una dosis tan baja como una dosis clínica de 10 mg / kg. Además, los modelos animales relacionan la angiogénesis con el VEGF y el Receptor 2 de VEGF (VEGFR2) con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embrio-fetal y el desarrollo postnatal. Las mujeres embarazadas deben ser informadas sobre el riesgo potencial para un feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab.

Precauciones y advertencias:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes en la formulación.

Hipersensibilidad a los productos celulares de ovario de hámster chino (CHO) u otros anticuerpos humanos o humanizados recombinantes.

Embarazo

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando se tratan con Bevacizumab. El proceso inflamatorio

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto; por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación gastro intestinal GI en pacientes tratados con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab y todos los pacientes con perforación gastro intestinal GI tenían antecedentes de radiación previa. La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas no GI

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando se tratan con Bevacizumab.

Suspenda permanentemente el Bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 [Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE v.3)]. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otras fístulas.

En los casos de fístula interna que no surjan en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bevacizumab.

Complicaciones de cicatrización de heridas.

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de curación de la herida. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. La terapia no debe iniciarse durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente curada. En pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de la herida durante la terapia, el tratamiento debe suspenderse hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe ser retenida para cirugía electiva. La fascitis necrotizante, incluidos los casos fatales, rara vez se ha notificado en pacientes tratados con Bevacizumab. Esta afección suele ser secundaria a complicaciones de la cicatrización de la herida, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. El tratamiento con Bevacizumab se debe suspender en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y el tratamiento adecuado debe iniciarse de inmediato.

Hipertensión:

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión es probable que sea dosis dependiente. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. No hay información sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. El control de la presión arterial generalmente se recomienda durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente mediante el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. El uso de diuréticos para controlar la hipertensión no se recomienda en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia a base de cisplatino. Bevacizumab debe interrumpirse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)

Ha habido reportes raros de pacientes tratados con Bevacizumab que desarrollan signos y síntomas que son consistentes con el PRES, un trastorno neurológico raro, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales o cortical Ceguera, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (MRI). En pacientes que desarrollan PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que previamente presentaron PRES.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con Bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria de cualquier Grado (Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. - Terminología común para eventos adversos [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante un análisis de orina con tira reactiva antes de comenzar y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La terapia debe ser permanente.

Tromboembolismo arterial:

La incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM) fue mayor en pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben Bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o edad mayor de 65 años tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con Bevacizumab

La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolia pulmonar bajo tratamiento con Bevacizumab.

Los pacientes tratados por cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos.

Se debe suspender el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con reacciones tromboembólicas que ponen en peligro la vida (Grado 4), incluida la embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ Grado 3 deben ser monitoreados de cerca (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a tumores. Bevacizumab debe suspenderse de forma permanente en pacientes que experimentan sangrado de Grado 3 o 4 durante la terapia con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Los pacientes con metástasis del SNC no tratados se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab, según los procedimientos de imagen o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado del SNC, y debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab en casos de sangrado intracraneal.

No hay información sobre el perfil de seguridad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras recibían tratamiento no parecían tener un aumento en la tasa de sangrado de Grado 3 o superior cuando se trataron con una dosis completa de warfarina y Bevacizumab concomitantemente (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar / hemoptisis:

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia / hemoptisis pulmonar grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia / hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre roja) no deben tratarse con Bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

Las reacciones consistentes con la ICC se informaron en ensayos clínicos. Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como una enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva con Bevacizumab.

Neutropenia e infecciones:

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC, mBC y en combinación con paclitaxel y topotecan en el cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones de infusión / hipersensibilidad. Se recomienda la observación cercana del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab como se espera para cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si ocurre una reacción, la infusión debe suspenderse y deben administrarse las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):

Se han notificado casos de ONJ en pacientes con cáncer tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los cuales la ONJ es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando el Bevacizumab y los bifosfonatos intravenosos se administren de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y una odontología preventiva apropiada antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos, deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, si es posible.

Uso intravítreo:

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF en circulación después de la terapia intravítrea anti-VEGF. Se han notificado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores de VEGF.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Trastornos oculares:
Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves después del uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab compuesto de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro epitelial del pigmento retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retinal y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han provocado diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica / fertilidad:
Bevacizumab puede perjudicar la fertilidad femenina. Por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad se deben discutir con las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab.

Toxicidad embrio-fetal:
El Bevacizumab puede causar daño fetal según el mecanismo de acción del fármaco y los hallazgos de estudios en animales. Se observaron malformaciones congénitas con la administración de Bevacizumab a conejos embarazadas durante la organogénesis cada 3 días a una dosis tan baja como una dosis clínica de 10 mg / kg. Además, los modelos animales relacionan la angiogénesis con el VEGF y el Receptor 2 de VEGF (VEGFR2) con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embrio-fetal y el desarrollo postnatal. Las mujeres embarazadas deben ser informadas sobre el riesgo potencial para un feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab.

Reacciones adversas:
El siguiente perfil de seguridad resumido de Bevacizumab se basa en datos de ensayos clínicos de pacientes con diversas neoplasias malignas, que se tratan predominantemente con Bevacizumab en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluida la hemorragia pulmonar / hemoptisis, que es más común en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal. Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento con Bevacizumab es probable que sea dosis dependiente.

Eventos adversos asociados con el uso de Bevacizumab:

Sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad a la infusión.
Infecciones e infestaciones.	Sepsis, absceso, celulitis, infección, infección del tracto urinario y fascitis necrotizante
La sangre y el sistema linfático.	Neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia y linfopenia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Deshidratación, anorexia

Trastornos del sistema nervioso.	Neuropatía sensorial periférica, accidente cerebrovascular, síncope, mareos, somnolencia, cefalea, disgiría, disartria, síndrome de encefalopatía reversible posterior, hipertensivo.
Trastornos oculares	Trastorno ocular, aumento de lagrimeo.
Trastornos cardiacos	Taquicardia supraventricular e insuficiencia cardíaca congestiva y trombosis e hipotensión intraabdominales
Trastornos Vasculares	Hipertensión, tromboembolismo (arterial y venoso), trombosis venosa profunda, hemorragia, microangiopatía trombótica renal.
Respiratorio, torácico y mediastínico. desórdenes	Hemorragia pulmonar / hemoptisis, embolia pulmonar, epistaxis, disfonía, disnea, hipoxia, rinitis, perforación del tabique nasal, hipertensión pulmonar y alteración de la voz.
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea, boca seca, colitis, náuseas, vómitos, perforación gastrointestinal, perforación intestinal, lleus obstrucción intestinal, dolor abdominal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, estomatitis, hemorragia rectal, Úlcera gastrointestinal, fístula rectovaginal y
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Complicaciones de la cicatrización de heridas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, dermatitis exfoliativa, piel seca, alopecia, úlcera cutánea y
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo.	Debilidad muscular, mialgia, artralgia, osteonecrosis de la mandíbula, osteonecrosis no mandibular, fístula y dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios.	Proteinuria
Desordenes generales y del sitio de administración.	Astenia, Fatiga, Dolor, Letargo, Inflamación de la mucosa, Pirexia
Sistema reproductivo y trastornos mamarios.	Insuficiencia ovárica y dolor pélvico
Trastorno congénito, familiar y genético	Anomalías fetales
Sentidos especiales Investigaciones	Trastorno del gusto Peso disminuido

Bevacizumab en combinación con FOLFOX-4 en mCRC de segunda línea
 Solo se observaron eventos adversos hematológicos no hematológicos de grado 3-5 y grado 4-5 relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes (eventos no hematológicos de grado 3-5 y hematológicos de grado 4-5 seleccionados) que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 2%) en pacientes que recibieron FOLFOX-4 más Bevacizumab

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



en comparación con pacientes que recibieron FOLFOX-4 solo fueron Fatiga, diarrea, neuropatía sensorial, náuseas, vómitos, deshidratación, hipertensión, dolor abdominal, hemorragia, otros neurológicos, íleo y cefalea.

Bevacizumab en combinación con fluoropirimidina-irinotecán o quimioterapia basada en fluoropirimidina-oxaliplatino en mCRC de segunda línea Pacientes que han progresado con un régimen que contiene Bevacizumab en mCRC de primera línea:

No se observaron nuevas señales de seguridad cuando se administró Bevacizumab en pacientes de mCRC de segunda línea que progresaron con un régimen que contenía Bevacizumab en mCRC de primera línea. Los datos de seguridad fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido establecido en la primera y segunda línea de mCRC.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmune a Bevacizumab. Según los datos clínicos, algunos sujetos dieron positivo para el tratamiento de anticuerpos anti-Bevacizumab emergentes detectados por un ensayo basado en electroquimioluminiscencia (ECL). Estos sujetos dieron positivo para anticuerpos neutralizantes contra Bevacizumab utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Se desconoce la importancia clínica de estas respuestas de anticuerpos contra el producto a Bevacizumab.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del método de prueba y pueden verse influidos por varios factores, entre ellos el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Bevacizumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con Bevacizumab.

Las siguientes anomalías de laboratorio de los Grados 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) ocurrieron en pacientes tratados con Bevacizumab con al menos una diferencia del 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, hemoglobina disminuida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, mayor ratio internacional normalizado (INR).

Se observaron aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces el nivel de referencia), tanto con como sin proteinuria, que se asocian con el uso de Bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con Bevacizumab.

Otro evento adverso que incluye fístulas rectovaginales también se observó con el tratamiento con Bevacizumab.

Efectos adversos informados durante el uso de Bevacizumab posterior a la aprobación

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Bevacizumab posterior a la aprobación.



Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Cuerpo en conjunto: poliserositis

Cardiovascular: hipertensión pulmonar, PRES, oclusión venosa mesentérica

Trastornos oculares (por uso intravítreo no aprobado para el tratamiento de diversos trastornos oculares): pérdida permanente de la visión; endoftalmitis (infecciosa y estéril); inflamación intraocular; desprendimiento de retina; aumento de la presión intraocular; hemorragia incluyendo conjuntiva, hemorragia vítrea o hemorragia retiniana; flotadores vítreos; hiperemia ocular; dolor o malestar ocular

Gastrointestinal: úlcera gastrointestinal, necrosis intestinal, ulceración anastomótica

Hémico y linfático: pancitopenia.

Trastornos hepatobiliares: perforación de la vesícula biliar.

Infecciones e infestaciones: fascitis necrotizante, generalmente secundaria a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: osteonecrosis de la mandíbula; osteonecrosis no mandibular (se han observado casos en pacientes pediátricos que han recibido Bevacizumab)

Neurológico: síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) y encefalopatía hipertensiva

Renal: microangiopatía trombótica renal (manifestada como proteinuria severa)

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos: perforación del tabique nasal, disfonía e hipertensión pulmonar

Eventos sistémicos (de uso intravítreo no aprobado para el tratamiento de diversos trastornos oculares): eventos tromboembólicos arteriales, hipertensión, perforación gastrointestinal, hemorragia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (no conocidas); con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea / dificultad para respirar, enrojecimiento / erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor de pecho, rigor y náuseas / vómitos

Congénita, familiar, y trastorno genético: anomalías fetales en mujeres tratadas con Bevacizumab solo o en combinación con agentes quimioterapéuticos conocidos embriotóxicos se han observado

Interacciones:

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de Bevacizumab:

No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia administrada conjuntamente con la farmacocinética de Bevacizumab sobre la base de los resultados de un análisis de PK de la población. No hubo significación estadística ni diferencia clínica relevante en el aclaramiento de Bevacizumab en pacientes que recibieron monoterapia con Bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron Bevacizumab en



combinación con interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU / LV, carboplatino / paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino / gemcitabina).

Efecto del Bevacizumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos:

- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo SN38 como se informó anteriormente.
- No hay un efecto significativo de Bevacizumab en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, y en la farmacocinética de oxaliplatino, según lo determinado por la medición de platino libre y total en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de interferón alfa-2a en pacientes con cáncer renal como se informó anteriormente.

- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso como se informó anteriormente.

Combinación de Bevacizumab y sunitinib malato:

Se informó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en pacientes tratados con Bevacizumab (10 mg / kg cada dos semanas) y combinación de malato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluida la crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos fueron reversibles al suspender el Bevacizumab y el malato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxano

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC y mBC.

Radioterapia

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

Anticuerpos monoclonales EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia con Bevacizumab:

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales EGFR no deben administrarse para el tratamiento de mCRC en combinación con quimioterapia que contenga Bevacizumab. El uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con Bevacizumab más quimioterapia, se asocia con disminución de la SSA y / o SG, y con mayor toxicidad en comparación con Bevacizumab más quimioterapia sola.

Vía de administración: Administración intravenosa después de la dilución.

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma metastásico del colon o recto (mCRC):

Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Los pacientes deben continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Cáncer colorrectal metastásico (mCRC):

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Las dosis recomendadas son 5 mg / kg o 10 mg / kg cada 2 semanas cuando se usa en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-FU.

Administrar 5 mg / kg cuando se usa en combinación con bolus-IFL.
Administrar 10 mg / kg cuando se usa en combinación con FOLFOX4.
Administre 5 mg / kg cada 2 semanas o 7,5 mg / kg cada 3 semanas cuando se use en combinación con un régimen de quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino en pacientes que hayan progresado con un régimen que contenga Bevacizumab de primera línea.

Cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas (CPCNP):
La dosis recomendada es de 15 mg / kg cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Glioblastoma:
La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas.

Carcinoma metastásico de células renales (CCRm):
La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas en combinación con interferón alfa.

Cáncer de cuello uterino:
La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg / kg cada 3 semanas como infusión intravenosa administrada en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino, o paclitaxel y topotecan.

Cáncer de mama metastásico (mBC):
La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019006188 emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191149168
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191149168

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria a las inquietudes planteadas por la Sala en cuanto a los aspectos de calidad, los cuales se detallarán en el acto administrativo.

3.2.2. RITOXEN 10 mg/ mL

Expediente : 20103488
Radicado : 20181129767 / 20181264844 / 20191192094
Fecha : 01/10/2019

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición:

Cada vial de 10mL contiene 100mg de Rituximab

Cada vial de 50 mL contiene 500 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
- En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Celulas B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona).

Leucemia linfática crónica (LLC)

- Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR)

- En pacientes adultos con artritis reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral
- Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento. Rituximab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

- En pacientes adultos con estas patologías, Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

- Infecciones graves y activas
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea.

- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal



Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valora interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su cuidador, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

-Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento. Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primera infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte.

Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($> 25.000/\text{mm}^3$) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes.

Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aun elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

-El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

Se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofrío, rigidez, urticaria y angioedema.

Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pánfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobulosa, necrólisis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneo mucosas severas. La seguridad de la Re administración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada.

-Reactivación de virus de hepatitis B

En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte.

Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anti core positivo (anti HBc+). La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anti core positivo y anticuerpos anti HBs positivo). Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc. En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más alta del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo, pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab. En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado. No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, esta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

-Trastornos cardíacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

-Toxicidad hematológica

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo. En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de medula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la medula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad. Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

-Infecciones

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogamaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso post comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

-Inmunizaciones

Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no esta recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

-Obstrucción intestinal y perforación

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal

-Toxicidad renal

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de Rituximab en pacientes con LNH, esta se vio en pacientes con Síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

-Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

-Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs)

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab. Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Rituximab.

La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aun en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

-Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo,

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab. La duración de las citopenias causadas por el Rituximab se puede extender durante meses más allá del periodo de tratamiento.

-Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores

-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Reacciones adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab.

Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30- 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30- 50% de los pacientes.

Las reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ($>1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras $< 1/10000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de post comercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

Infecciones

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM.

Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

Trastornos de los sentidos:

Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.

Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia.

Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Náuseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudoración, sudores nocturnos, trastornos de piel.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco Frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

Los siguientes eventos han sido notificados como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de Rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección, neutropenia, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además, en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de Candida, así como de herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo de control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 o 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en



combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zoster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3-4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B.

Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia neutropenia y pancitopenia. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones en comparación con pacientes tratados solo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC (Fludarabina & Ciclofosfamida la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un periodo de 4 meses.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión.

Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

En los ensayos que evalúan Rituximab en comparación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximab quimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia. Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardiacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardiaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera Línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios. Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnostico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

En pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con Rituximab, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumento posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky. La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes- Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Experiencia en Artritis Reumatoidea

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a < 1/100), raras (> 1/10.000 a < 1/1.000) Y muy raras < 1/10.000).

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tina pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oro faríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de reacciones adversas al medicamento similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las reacciones adversas al medicamento tras la primera exposición a Rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión. El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones. Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 paciente-año.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La incidencia de infecciones graves no mostro un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control. Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis. En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B. La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían Rituximab.

Cardiovascular

Se notificaron eventos cardiacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardiacos (todos o graves) no aumento en los ciclos múltiples.

Anomalías de laboratorio

Se observo hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia. Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el periodo de post comercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

En un ensayo clínicos llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en >10% hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 paciente-años, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM).

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de

Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos anti quiméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogamaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad). En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa.

En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias. El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de estos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o anti quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6.01 por cien paciente/ año, comparado con 4.97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ritoxen es una solución concentrada que debe ser diluida previamente a su administración por infusión endovenosa. No se debe administrar en pulso o bolo endovenoso (I.V).

Las infusiones de Ritoxen deben realizarse bajo estrecha supervisión de un médico experto y en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Antes de cada infusión premedicar con un antipirético y un antihistamínico. Por ejemplo, paracetamol y difenhidramina.

En pacientes con artritis reumatoidea administrar metilprednisolona o equivalente corticoideo 30 minutos previos a la infusión, para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relativas a la infusión.

Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Rituximab no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y leucemia linfática crónica.

En pacientes con Granulomatosis (GW) y con poliangeítis microscópica (PAM), administrar glucocorticoides con Rituximab.

En pacientes con Leucemia Linfocítica crónica considerar profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y anti herpéticos, y luego de 12 meses al tratamiento.

También considerar profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con GW y PAM durante el tratamiento con Rituximab y luego de 6 meses de la última infusión

Modo de Administración

Primera infusión:

La velocidad inicial recomendada para la infusión es de 50 mg/hora, después de los primeros 30 minutos, en ausencia de toxicidad, se puede incrementar de a 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Infusiones siguientes:

Comenzar la infusión a una velocidad inicial de 100mg/hora, pudiendo incrementarse, en ausencia de toxicidad por la infusión, de a 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

La solución preparada de Rituximab debe administrarse como infusión intravenosa, empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en infusión rápida o en bolo I.V.

Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radióloga torácica. En ningún paciente

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



debe reiniciarse la infusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radióloga torácica. A partir de ese momento, la infusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas

Instrucciones para la preparación de la dilución:

Ritoxen se suministra en viales monodosis, apirogenos, estériles, sin conservantes. Cada mililitro de solución concentrada de Ritoxen contiene 10 miligramos de Rituximab.

Emplear técnicas asépticas y materiales estériles descartables en la preparación de la dilución. Calcular y extraer la cantidad necesaria de Ritoxen y diluirla dentro de una bolsa de infusión que contenga una solución uso inyectable acuosa de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o de una solución de uso inyectable acuosa de D-glucosa al 5%, hasta una concentración calculada de Rituximab de 1 a 4 mg/ml. Para mezclar y homogeneizar la solución diluida de Ritoxen, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma, efectuar este mezclado varias veces hasta visualizar que la solución diluida de Rituximab es homogénea.

La solución diluida preparada para infusión intravenosa debe ser empleada inmediatamente.

Precauciones especiales de conservación, eliminación y otras manipulaciones:

Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones de color.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida preparada para infusión endovenosa debe ser empleada inmediatamente.

Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento y conservación hasta su uso y las condiciones antes de su empleo son responsabilidad del usuario y no debieran ser superiores a las 24 horas, conservándola entre 2 a 8°C en refrigeración y únicamente se deberá utilizar si la dilución se ha realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

El remanente que queda de la solución concentrada, una vez extraída la cantidad a utilizar en la dilución, desde un punto de vista microbiológico también debe descartarse, será responsabilidad del usuario haber hecho la extracción observando estrictas condiciones asépticas para poder conservarlo en las condiciones indicadas para un próximo uso.

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

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

Linfoma No-Hodgkin Folicular

La dosis sugerida es de $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: en pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción, Rituximab se sugiere un esquema con $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III -IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de $375\text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir ($375\text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

La dosis sugerida es de $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal según el siguiente esquema: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de $375\text{mg}/\text{m}^2$ el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No- Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

La dosis sugerida es de $375\text{mg}/\text{m}^2$ previo al inicio de Quimioterapia y luego $500\text{mg}/\text{m}^2$ el día 1 de ciclos 2 a 6. En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea $> 25 \times 10^9/\text{L}$ se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



375mg/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

Artritis Reumatoidea

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día I.V. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido. Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por Pneumocystis Jiroveci (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Poblaciones Especiales

-Fertilidad /Embarazo: Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

-Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la



leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

-Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019020311 con el fin de:

Que se revoque la Resolución No. 2019020311 del 24 de Mayo de 2019, y en su lugar se conceda la aprobación de la Evaluación Farmacológica para el producto Ritoxen.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.2.3. REDDITUX® 500 mg/50 mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN
REDDITUX® 100 mg/10 mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20113058

Radicado : 2017189156 / 20181138250 / 20191024552 / 20191227276

Fecha : 19/11/2019

Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S

Composición:

- Cada vial por 50mL de Solución concentrada contiene 500mg de Rituximab
- Cada vial por 10mL de Solución concentrada contiene 100mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Indicaciones:

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia
- Redditux en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes
- Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP
- Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción
- Tratamiento en primera línea de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) en asociación con quimioterapia
- Redditux en asociación con quimioterapia para tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) recidivante o refractaria
- Redditux están indicado, en combinación con metotrexato, para reducir los signos y síntomas en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que tuvieron una respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias antagonistas de TNF. Se ha demostrado que Redditux reduce la tasa de progresión

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



del daño en las articulaciones medido por rayos X y mejora la función física cuando se administra en combinación con metotrexato.

- Reditux está indicado para el tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Citoplásmicos Antineutrófilos) asociado con granulomatosis con poliangéitis (GPA) también conocida como granulomatosis de Wegener y poliangéitis microscópica (MPA), en pacientes adultos en combinación con glucocorticoides

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas

Precauciones y Advertencias:

En la historia clínica del paciente, debe indicarse con claridad el nombre del medicamento que se está suministrando. Esto permite mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

El uso de Rituximab puede estar asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Sin embargo, muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de Rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, además deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

Si existe alguna duda, la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas, debe ser considerado.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente puede no darse cuenta (por ejemplo, cognitiva, neurológica o síntomas psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de informar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar los síntomas que el paciente no es consciente.

Si un paciente desarrolla LMP la dosis de Rituximab debe interrumpirse de forma permanente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha visto la estabilización o la mejora de los resultados clínicos. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Rituximab pueden conducir a la estabilización similar o a un mejor resultado clínico.

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones a la infusión:

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9 / l$) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión.



Se debe considerar el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquiera de los ciclos subsiguientes si el recuento de linfocitos es todavía $> 25 \times 10^9 / L$.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía de tórax. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la perfusión inmediatamente y deben recibir el tratamiento sintomático de choque. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado.

Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab.

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones notificadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Rituximab.

Trastornos Cardíacos

Angina de pecho o arritmias cardíacas tales como aleteo auricular y la insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio han ocurrido en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia cardiotóxicos deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidad Hematológica

Aunque no es mielosupresor, Rituximab cuando se utiliza en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9 / L$ y / o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9 / L$, según la experiencia clínica en esta población es

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



limitada. El Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Infecciones

Las infecciones graves, incluso fatales, pueden ocurrir durante el tratamiento con Rituximab no se debe administrar a pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, la tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves.

Los casos de reactivación de hepatitis B han sido reportados en los sujetos que recibieron Rituximab incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractario sugiere que el tratamiento con Rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Virus de la hepatitis B de cribado (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rituximab.

Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien anti-HBc) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la hepatitis B reactivación.

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post-comercialización de Rituximab en el LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Neutropenia tardía

Se debe medir los neutrófilos de sangre antes de cada curso de Rituximab, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección.

Reacciones Cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Rituximab. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab. La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Rituximab no se ha estudiado. Por lo tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras este bajo tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de célula B periféricas.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir las vacunas no vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden ser reducidos. En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables con el antígeno de recuerdo del tétanos (39% vs. 42%), la reducción de las tasas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% vs. 82% a por lo menos 2 serotipos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de neumococo de anticuerpos), y KLH neoantígeno (47% vs. 93%), cuando se les da 6 meses después de Rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. Si se requieren las vacunas no vivas mientras estaban recibiendo la terapia con Rituximab, estos deben ser completados al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Rituximab.

En general, la experiencia de la repetición del tratamiento con Rituximab más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con títulos de anticuerpos positivos contra *S. pneumoniae*, la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el tétanos tóxico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros FAMEs (Fármacos Modificadores de Enfermedad)

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antirreumáticos distintos de los incluidos en la indicación artritis reumatoide y la posología.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores de TNF y otros productos biológicos) después de Rituximab.

Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FAME después de la terapia con Rituximab.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. La experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide indica que un posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento, aunque los datos presentes no parecen sugerir un aumento del riesgo.

Pacientes con artritis reumatoide (AR) y pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA)

Se desconoce la eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento de enfermedades autoinmunes distintas de la artritis reumatoide y la vasculitis asociada a ANCA [Granulomatosis con poliangiétis (GPA) y poliangiétis microscópica (MPA)].

Reacciones relacionadas con la perfusión

El uso de Rituximab se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. Siempre antes de cada perfusión de rituximab se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con artritis reumatoide, la premedicación con glucocorticoides por vía i.v redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones (ver sección eventos adversos).

En los pacientes con AR, la mayoría de las reacciones a la infusión eran leves o moderadas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación faríngea, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo que tras la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de Rituximab IV que la infusión inicial. Menos del 1 % de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de estas que se notificaron correspondieron a la primera infusión del primer ciclo (ver sección Eventos adversos). Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras la disminución de la velocidad de infusión o la interrupción de Rituximab IV y la administración

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa, broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con VAA [Granulomatosis con poliangéitis (GPA) y poliangéitis microscópica (MPA)] eran similares a las observadas en los pacientes con AR (ver sección Vasculitis asociada a ANCA - Eventos adversos). En los pacientes con VAA, Rituximab se administró en combinación con altas dosis de glucocorticoides i.v. (ver sección Posología y método de administración), que redujeron la incidencia y la gravedad de estas reacciones (ver información de la indicación para AR arriba).

Anafilaxia / reacciones de hipersensibilidad

Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas de otro tipo tras la administración i.v. de proteína a pacientes. Durante la administración intravenosa de Rituximab, es preciso disponer de medicamento para tratar inmediatamente las reacciones alérgicas (p. Ej., Epinefrina, antihistamínicos, glucocorticosteroides) en el caso de que sobrevengan.

Episodios cardiovasculares

Dada la posibilidad de hipotensión durante la infusión de Rituximab IV, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la infusión hasta el final de la misma.

Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio en pacientes con LNH tratados con Rituximab IV. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente durante las infusiones a los pacientes con antecedentes de cardiopatía (consulte las reacciones relacionadas con la infusión más arriba).

Infecciones

Considerando el mecanismo de acción de Rituximab y sabiendo que las células B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria fisiológica, los pacientes pueden correr un riesgo más alto de infección tras el tratamiento con Rituximab IV. Rituximab IV no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (p. Ej., En caso de cifras muy bajas de CD4 o CD8). Los médicos deben extremar la precaución ante la administración de Rituximab a pacientes con antecedentes de infección recurrente o crónica o con enfermedades subyacentes que puedan incrementar su predisposición a contraer una infección grave (ver sección Eventos adversos). A los pacientes que sufren una infección tras el tratamiento con Rituximab IV, se les someterá a una pronta evaluación y se les aplicará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B

Entre los pacientes con AR y VAA [granulomatosis con poliangéitis (GPA) y poliangéitis microscópica (MPA)] tratados con Rituximab IV, se han descrito casos de reactivación de una hepatitis B, incluso con desenlace mortal.

La prueba para la detección de hepatitis B (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rituximab según las directrices locales. Como mínimo debe incluir el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y el respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados, conforme a las pautas locales. Los pacientes con enfermedad activa contra la hepatitis B no deben ser tratados con

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Rituximab. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas

Reacciones graves de la piel tales como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal, se ha informado (véase la sección Experiencia post-comercialización). Si tal reacción tiene una relación causal con Rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

Se han descrito casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva letal tras la utilización de Rituximab IV para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, la AR inclusive. Varios, pero no todos los casos notificados presentaban factores potenciales de riesgo de LEMP, incluidos enfermedad subyacente, tratamiento inmunosupresor de larga duración o quimioterapia. LEMP se ha descrito también en pacientes con enfermedades autoinmunitarias no tratados con Rituximab IV. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con Rituximab. Por consiguiente, no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos mientras dure el tratamiento con Rituximab IV o la depleción de células B periféricas. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, las tasas de respuesta de las vacunas no vivas pueden ser menores.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal del paciente antes del tratamiento con Rituximab y aplicar las directrices de inmunización actuales. La vacunación debe haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab IV.

En un estudio aleatorizado, en comparación con pacientes tratados con metotrexato únicamente, pacientes con AR tratados con Rituximab IV y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tetanos (39% frente al 42%) y tasas de respuesta menores a la vacuna neumocócica polisacárida (43% frente al 82% o por lo menos 2 serotipos neumocócicos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraban al menos 6 meses después de Rituximab IV. Si fueran necesarias vacunaciones con virus no vivos durante el tratamiento con Rituximab, deberían estar terminadas al menos 4 semanas antes de empezar el próximo ciclo de Rituximab IV.

En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab IV a lo largo de un año, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, virus de la gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico era similar, en general, a las proporciones obtenidas antes de comenzar el tratamiento.

Pacientes no pretratados con metotrexato

No se recomienda administrar Rituximab a pacientes no tratados anteriormente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido un balance favorable de riesgos y beneficios.

Reacciones Adversas:

Experiencia en linfoma no –Hodgking y leucemia linfática crónica

El perfil de seguridad global de rituximab en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios postcomercialización. Estos pacientes fueron tratados con rituximab en monoterapia (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

En pacientes que recibieron rituximab, las reacciones adversas al fármaco (RAF) observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la perfusión y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la perfusión disminuyó sustancialmente con las posteriores perfusiones y fue menor del 1 % después de ocho dosis de rituximab.

Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30-55 % de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30-50 % de los pacientes.

Las reacciones adversas graves al fármaco, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- Reacciones relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), ver sección advertencias y precauciones especiales de uso.
- Infecciones, ver sección advertencias y precauciones especiales de uso
- Acontecimientos cardiovasculares, ver sección advertencias y precauciones especiales de uso.

Otras RAF graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP

En siguiente tabla están incluidas las frecuencias de las RAF notificadas con rituximab tanto sólo como en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las RAF identificadas solo durante la vigilancia postcomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “frecuencia no conocidas”.

Tabla 1: Resumen de las RAF notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con rituximab en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de postcomercialización

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
Infecciones e infestaciones	infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B ¹		infecciones virales graves ² Pneumocystis jiroveci	LMP	

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio en los niveles séricos de IgM ³	neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones relacionadas con la perfusión ⁴ , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis	síndrome de lisis tumoral ⁴ , síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	trombocitopenia aguda reversible relacionada con la perfusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	disguesia (alteración del gusto)		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida grave de visión ⁵	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición ⁵
Trastornos cardiacos		+infarto de miocardio ^{4 y 6} , arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardiacos	+fallo del ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,	trastornos cardiacos graves ^{4 y 6}	insuficiencia cardiaca ^{4 y 6}	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocito-clástica	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		broncoespasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	afección pulmonar intersticial ⁷	insuficiencia respiratoria ⁴	infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia,	aumento abdominal		perforación gastrointestinal ⁷	

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
		irritación de garganta				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción, ⁺ alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, ⁺ trastornos de la piel			reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷ , síndrome de Stevens-Johnson	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofrío, astenia, cefalea	dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, ⁺ fatiga, ⁺ temblores, ⁺ insuficiencia multiorgánica ⁴	dolor en el lugar de perfusión			
Exploraciones complementarias	niveles de IgG bajos					
Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con "+" donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves (≥ del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos. ¹ incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractaria. ² ver también más abajo la sección infección ³ ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas ⁴ ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la perfusión. Raramente se han notificado casos mortales ⁵ signos y síntomas de la neuropatía craneal. Occurridos en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con rituximab ⁶ observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión ⁷ incluye casos mortales ⁸ Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)						

Los siguientes acontecimientos han sido notificados como acontecimientos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, pirexia.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la perfusión, que en su mayoría se observaron durante la primera perfusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/sarpullido, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además, en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación



auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrilación ventricular, shock cardiogénico e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la perfusión disminuye considerablemente en las perfusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con rituximab.

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los ensayos aleatorizados en el brazo de rituximab se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de Cándida, así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con rituximab en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 o 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con rituximab se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación e infección primaria) grado 3/4 fue 2 % en R-FC frente 0 % FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones Adversas Hematológicas

En los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenias en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia (grado 3/4, 10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con rituximab en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %) neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de rituximab y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de rituximab. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de los pacientes en el grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

Reacciones adversas cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con rituximab en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de rituximab o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardiacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardiaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardiacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC, 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC, 4 % FC).

Sistema respiratorio

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Eventos neurológicos

Durante el periodo de tratamiento cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue menor, tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC, 4 % FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3 % R-FC, 3 % FC).

Han sido notificados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) /Síndrome Leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para



PRES/RPLS, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos Gastrointestinales

En pacientes tratados con Rituximab en combinación con quimioterapia, pueden presentarse casos de dolor abdominal, obstrucción y perforación gastrointestinal. En los informes postcomercialización, el tiempo promedio para la perforación gastrointestinal documentada fue de 6 (rango 1-77) días en pacientes con LNH. Evaluar si aparecen síntomas de obstrucción como dolor abdominal o vómitos repetidos.

Niveles de IgG

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con rituximab, después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) ($< 7\text{g/L}$) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del LLN, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36 % después de 2 años).

En pacientes pediátricos tratados con rituximab se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En pacientes tratados con Rituximab pueden presentarse reacciones mucocutáneas, algunas con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobulosa y necrólisis epidérmica tóxica. El inicio de estas reacciones ha sido variable e incluye notificaciones con inicio el primer día de exposición a Rituximab. Suspender Rituximab en pacientes que experimentan una reacción mucocutánea grave. No ha sido determinada la seguridad de la readministración de Rituximab a pacientes con reacciones mucocutáneas severas.

Subpoblaciones de pacientes –Rituximab en monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de RAF de todos los grados y las RAF grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky

Existe una mayor incidencia en las RAF de grado 3/4 en pacientes con enfermedad voluminosa que en pacientes sin enfermedad voluminosa (25,6 % vs 15,4 %). La incidencia de RAF de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que notificaron RAF, en el retratamiento con ciclos posteriores de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron RAF al momento de la exposición inicial (cualquier grado y RAF de grado 3/4).

Subpoblación de pacientes – Rituximab como terapia de combinación

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (<65 años).

Experiencia en artritis reumatoide

El perfil de seguridad global de rituximab en artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización.
El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) grave se resume en las siguientes secciones.

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de rituximab, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las perfusiones de rituximab se administraron después de la perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días. Las reacciones adversas están enumeradas en la siguiente Tabla. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000) y muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

La reacción adversa más frecuente y que se consideraron atribuibles a la administración de rituximab consistieron en reacciones relacionadas a la perfusión (RRP). El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera perfusión y disminuyó en las sucesivas perfusiones. Las RRP graves fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se ha notificado, durante la comercialización de rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ver sección de advertencias y precauciones especiales de uso) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes con artritis reumatoide que habían recibido rituximab en ensayos clínicos o durante los estudios de postcomercialización

Clasificación de órganos del sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie			LMP, reactivación de la Hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ¹		neutropenia tardía ²	reacciones tipo enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	aleteo auricular
Trastornos del sistema inmunológico	³ reacciones relacionadas con la perfusión		³ reacciones relacionadas con la perfusión (edema		
Trastornos generales y alteraciones en el					

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Lugar de administración	(hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	parestesia, migraña, mareos, ciática			
Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo		alopecia			necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Trastorno psiquiátrico		depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen			
Trastornos musculoesqueléticos		artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Exploraciones complementarias	disminución de los niveles de IgM ⁴	disminución de los niveles de IgG ⁴			
¹ categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recopilados de la monitorización rutinaria de laboratorio en los ensayos clínicos. ² categoría de frecuencia derivada de datos post-comercialización. ³ reacciones ocurridas durante la perfusión o en las 24 horas siguientes. Ver más abajo RRP, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción. ⁴ incluye las observaciones recogidas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio. ⁵ incluye casos mortales					

Ciclos Múltiples

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de RAF similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las RAF tras la primera exposición a rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la perfusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de RA y las infecciones, fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la perfusión



En los ensayos clínicos, tras la administración de rituximab, las RAF más frecuentes fueron las RRP (reacciones relacionadas con la perfusión, ver Tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36 %) experimentaron al menos una RRP y 733/3189 (23%) de los pacientes experimentaron una RRP después de la primera perfusión de rituximab.

La incidencia de RRP disminuye en las sucesivas perfusiones. En los ensayos clínicos menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron una RRP grave. No hubo CTC Grado 4 de RRP ni muertes debido a RRP en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC Grado 3, y de RRP que condujeron a retirar el fármaco, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP. Durante la comercialización han sido notificadas RRP graves con resultado de muerte.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una perfusión más rápida de rituximab en pacientes con artritis reumatoide, a los pacientes con AR activa de moderada a grave que no experimentaron una RRP grave durante o dentro de las 24 horas tras la primera perfusión estudiada, se les permitió recibir una perfusión intravenosa de dos horas de rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción grave a la perfusión a una terapia biológica para AR fueron excluidos para entrar en el ensayo. La incidencia, tipos y gravedad de RRP fueron consistentes con las observadas históricamente. No se observaron RRP graves.

La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP (ver sección método de administración y advertencias especiales y precauciones de uso). En el escenario de postcomercialización, se han notificado reacciones graves con el uso de rituximab relacionadas con la perfusión que produjeron la muerte.

Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 pacientes-años en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos i.v, fueron del 4 por 100 pacientes-años. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de rituximab comparando con el brazo de control.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva que produjeron la muerte tras el uso de rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes para las que rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Vasculitis. En pacientes con linfomas no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (ver Linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificado de forma muy rara en pacientes con AR que recibían rituximab.

Cardiovasculares

Se notificaron reacciones cardíacas graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente años de los pacientes tratados con rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente años de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron reacciones cardíacas (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Neutropenia

Se han observado acontecimientos de neutropenia al tratamiento con rituximab, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de una gravedad leve o moderada. Neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab.

En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con rituximab el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Durante la comercialización, han sido notificados en raras ocasiones acontecimientos de neutropenia incluidos graves de comienzo tardío y neutropenias persistentes, algunos de los cuales se asociaron con infecciones mortales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Acontecimientos neurológicos

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyeron alteraciones visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR requiere confirmación mediante escáner cerebral. Los casos notificados de SEPR/SLPR tenían factores de riesgo reconocidos, incluyendo las enfermedades subyacentes del paciente, hipertensión, terapia de inmunosupresión y/o quimioterapia.

Valores de laboratorio fuera de los parámetros normales

En pacientes con AR que han sido tratados con rituximab se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal). No ha aumentado la tasa de infecciones global o de infecciones graves después de desarrollar un descenso en IgG o IgM (ver sección advertencias y precauciones especiales de uso).

En pacientes pediátricos tratados con rituximab, se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Experiencia de vasculitis asociada a ANCA (AAV) tomada de los estudios clínicos

En el estudio clínico de AAV, 99 pacientes fueron tratados con rituximab IV (375 mg/m2 una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 4 fueron todos los eventos adversos informados con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo de rituximab. Las frecuencias en la Tabla 4 corresponden a la categoría muy común ($\geq 1/10$).

Tabla 4: Incidencia de las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) al mes 6 en el estudio clínico de pacientes con VAA tratados con rituximab IV

Reacciones Adversas	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)
Infecciones e infestaciones infecciones ^a	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Trastornos del Sistema Nervioso		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgia	13 (13,1%)	9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema periférico	16 (16,2%)	6 (6,1%)
Fatiga	13 (13,1%)	21 (21,4%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias		
Aumento de ALT	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13 (13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones relacionadas con la perfusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	10 (10,1%)	17 (17,3%)

El diseño del estudio permitió el tratamiento cruzado o de acuerdo con el mejor juicio médico. Trece pacientes de cada grupo recibieron una segunda terapia en el período de 6 meses del estudio.

- Las infecciones más comunes en el grupo de rituximab fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.
- Las reacciones más comúnmente reportadas en el grupo de rituximab consistieron en liberación de citocina, irritación de la garganta y síndrome de temblor.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con rituximab.

En pacientes con LLC la administración concomitante de rituximab y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del rituximab.

Se ha producido toxicidad renal en pacientes que experimentan síndrome de lisis tumoral y en pacientes con tratamiento concomitante de cisplatino administrado para LNH durante ensayos clínicos. La combinación de cisplatino y Rituximab no es un régimen de tratamiento aprobado. Se debe monitorizar de cerca los signos de insuficiencia renal e interrumpir el tratamiento con Rituximab en pacientes con aumento de la creatinina sérica u oliguria.

La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de rituximab en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de rituximab. Durante el tratamiento con rituximab, la incidencia



de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Formulación intravenosa (IV): Concentrado para solución para infusión

Dosificación y Grupo etario:

Redditux sólo debe administrarse bajo supervisión médica por una persona con experiencia, en una instalación donde se disponga de medidas de reanimación.

La premedicación con glucocorticoides se debe considerar si, Rituximab no se administra en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica.

Premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo, paracetamol y difenhidramina, deben administrarse siempre antes de cada infusión de Redditux.

En pacientes con Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Redditux no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

En pacientes con artritis reumatoide se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de las perfusiones de Redditux para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

Posología

Linfoma folicular no Hodgkin

Terapia de combinación

La dosis recomendada de Redditux en combinación con quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o pacientes en recaída / refractaria con LNH folicular es de 375 mg / m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Redditux debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular no tratado previamente

La dosis recomendada de Redditux utilizada como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 2 meses (a partir de 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad por un período máximo de dos años.

Linfoma folicular en recaída/refractaria

La dosis recomendada de Redditux como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractarios, que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Monoterapia

Linfoma folicular en recaída o refractario

La posología recomendada de Redditux en monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrado como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con Redditux en monoterapia en pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con Redditux en monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes

Redditux debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la perfusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Redditux con otras quimioterapias en el linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No están recomendadas las reducciones de dosis de Redditux. Cuando Redditux se administre en combinación con quimioterapia, se deben aplicar las reducciones de dosis estándar a la quimioterapia.

Leucemia linfática crónica

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea $> 25 \times 10^9/L$ se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la perfusión con rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la perfusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Redditux en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375 mg/m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de rituximab.

Artritis reumatoide

Cada ciclo de Redditux se compone de dos perfusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de rituximab es de 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg.

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Repetir el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad si no se debe retrasar el retratamiento hasta que se reactive la enfermedad.



Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre las semanas 16- 24 después del ciclo de tratamiento inicial. La terapia continua debe evaluarse cuidadosamente en pacientes que no han mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este periodo de tiempo.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rituximab en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (> 65 años).

Método de Administración

La solución preparada de Redditux se debe administrar como perfusión intravenosa empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no se deben administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (ver sección advertencias y precauciones especiales de uso). Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente se debe reiniciar la perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la perfusión se puede reiniciar inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la perfusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de interrumpir el tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) de grado leve o moderado (sección eventos adversos) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas.

Primera perfusión

La velocidad inicial recomendada de la perfusión es de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones posteriores

Las perfusiones posteriores de Redditux se pueden comenzar con una velocidad de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Sólo en Artritis Reumatoide

Posología en perfusiones posteriores alternativas más rápidas

Si los pacientes no experimentan una reacción adversa grave a la perfusión con la primera o posteriores perfusiones de una dosis de rituximab de 1000 mg administrada durante los tiempos estándar de perfusión, se puede administrar una perfusión más rápida en la segunda

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



o posteriores perfusiones usando la misma concentración que en perfusiones anteriores (4 mg/mL en un volumen de 250 mL). Iniciar a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y después 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la perfusión más rápida, este mismo régimen se puede utilizar cuando se administren perfusiones posteriores. En pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, incluyendo arritmias, o reacciones graves a la perfusión previas a cualquier terapia biológica anterior o a rituximab, no se debe administrar la perfusión más rápida.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) también conocida como Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica (MPA) en pacientes adultos en combinación con glucocorticoides

Solamente para formulación intravenosa

Como premedicación siempre se debe administrar un analgésico/antipirético (por ejemplo, acetaminofén) y un antihistamínico (por ejemplo, difenhidramina) antes de cada perfusión/administración de Redditux.

La dosis recomendada de Redditux para el tratamiento de VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal en perfusión i.v., una vez a la semana durante 4 semanas.

Para tratar los síntomas graves de vasculitis, se recomienda metilprednisolona a una dosis i.v. de 1000 mg/día durante 1-3 días en combinación con Redditux, seguido de prednisona oral a una dosis de 1 mg/kg/día (no debe excederse 80 mg/día, disminuida progresivamente tan pronto como sea posible según el estado clínico) durante el tratamiento con Redditux y posteriormente.

Primera perfusión: se recomienda una tasa inicial de perfusión de Redditux de 50 mg/h, actualizable posteriormente a una velocidad de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones posteriores: las perfusiones posteriores de Redditux se pueden iniciar a una velocidad de 100 mg/h, aumentándola a 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VAA durante y tras el tratamiento con Redditux.

Condición de venta: Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta solicitud de revocatoria directa con el fin de:

- Revocar en su integridad los Actos Administrativos No. 2019002261 del 25 de enero de 2019 por medio del cual se negó la solicitud de aprobación de la Evaluación Farmacológica, inserto e información para prescribir versión PI-RI-CO-01-12/17 para los productos Redditux® 500 mg/50 mL solución concentrada para infusión y Redditux® 100 mg/10 mL solución concentrada para infusión y Resolución No. 2019028246 del 09 de julio de 2019, mediante la cual se resolvió el recurso de reposición interpuesto contra el acto administrativo antes mencionado y que confirmó en todas y cada una de sus partes la resolución antes mencionada.

En consecuencia, emitir la correspondiente aprobación de la Evaluación farmacológica, inserto e información para prescribir versión PI-RI-CO-01-12/17 para los productos Redditux® 500 mg/50 mL solución concentrada para infusión y Redditux® 100 mg/10 mL solución concentrada para infusión

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.4. BEVAX®

Expediente : 20172717
Radicado : 20191225639
Fecha : 15/11/2019
Interesado : Exeltis SAS

Composición:
Cada mL contiene 25mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Indicaciones:

Cáncer colo-rectal metastásico:

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

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

En combinación con quimioterapia basada en platino, bevacizumab está indicado, para el tratamiento de 1° línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado, no resecable, metastásico o recurrente, de histología no escamoso. En combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico:

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

Cáncer de ovario epitelial:

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

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- En los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



-Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

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

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

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

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

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

Fístulas GI-vaginales

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

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

Fístulas no-GI

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

Complicaciones en la cicatrización

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

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

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

Hemorragia



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

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

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

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

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

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP):

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

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

Precauciones

Hipertensión

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

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

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria puede estar relacionada con la dosis. Se sugiere monitorizar la proteinuria mediante el empleo de



tiras reactivas urinarias, antes y después de la terapia. En caso de proteinuria de grado 4 (sdme. Nefrótico), interrumpir de forma permanente el bevacizumab.

Tromboembolismo arterial

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

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

Tromboembolismo venoso

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

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

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

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

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

Neutropenia e infecciones:

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

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión

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

Osteonecrosis del maxilar (ONM)



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

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

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

Uso intravítreo: alteraciones oculares. Se han notificado eventos adversos luego del uso por vía intravítrea de Bevacizumab fraccionado. Estos fueron pérdida permanente de la visión, endoftalmitis (infecciosa y estéril), inflamación intraocular (uveítis, vitritis), desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea o hemorragia retinal, partículas flotantes en vítreo, hiperemia ocular, molestia o dolor ocular.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

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

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

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

Reacciones adversas:

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

Reacciones adversas graves seleccionadas:

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

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

- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, sobre todo en histología escamosa.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

La incidencia de manifestaciones tromboembólicas arteriales fue algo superior:

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

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

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

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fístulas en otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares).

También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización.

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

Cicatrización de heridas:

Si bien en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 28 días, estudios en carcinoma metastásico de colon o recto, incorporaron pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab, y en ellos no se observó incremento del riesgo de hemorragia



postoperatoria ni complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con Bevacizumab, en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

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

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

Hipertensión:

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

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

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

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

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

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

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

Proteinuria:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Hemorragias asociadas al tumor:

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

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

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

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

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

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

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de esta reacción en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia (2,8 a 17,3%) y en los que sólo recibieron quimioterapia control (3,2 a 15,6%). Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

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

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

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

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

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

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

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

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

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron Bevacizumab con una dosis acumulada de doxorrubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorrubicina / vincristina / prednisona (R-CHOP) más Bevacizumab con R-

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CHOP sin Bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con Bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/ m² cuando se combine con Bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

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

Infecciones:

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

Insuficiencia ovárica/fertilidad:

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

Anomalías de laboratorio

El tratamiento con Bevacizumab podría asociarse a disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina. A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Bevacizumab, se presentaron las siguientes anomalías de

laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón internacional normalizada (RIN).

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

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



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

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

- en reacciones de cualquier severidad (Grado 1-5 NCI-CTCAE) diferencia del 10% en entre los brazos de tratamiento en ensayos clínicos o al menos con una diferencia del 2% de reacciones Grado 3-5 (NCI-CTCAE)
- estudios de seguridad a partir de la comercialización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

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

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

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

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

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

Trastornos cardíacos: Frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva^{a, b}, Taquicardia supraventricular.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Investigaciones: muy frecuente: pérdida de peso.

- a- Ampliación de información en sección reacciones adversas en etapa de comercialización
- b- Términos que describen un concepto médico (no una sola afección). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej. Reacciones tromboembólicas arteriales: Puede incluir accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras)
- c- Basado en subestudio
- d- Ampliación de información en sección de reacciones adversas graves.
- e- En la descripción de fístula GI-vaginal el tipo recto-vaginal es el más frecuente

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

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

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: deshidratación

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

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

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



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

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

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

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

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

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: proteinuria

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

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

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

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

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

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

Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatía hipertensiva (muy rara). Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (rara)

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Perforación del septum nasal (no conocida),

Hipertensión pulmonar (no conocida), Disfonía (frecuente).

Trastornos gastrointestinales: Úlcera gastrointestinal (no conocida).

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

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Interacciones:

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de Bevacizumab

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

Efecto de Bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

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

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

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

Combinación de Bevacizumab y maleato de sunitinib

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

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

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

Radioterapia

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

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de

Bevacizumab. En cáncer de células renales no sería conveniente la asociación de ambos anticuerpos ya que aumentaría la toxicidad con descenso en la sobrevida global.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis necesaria de Bevacizumab depende del tipo de patología a tratar y del peso corporal. La dosis sugerida puede variar según la indicación entre 5mg, 7,5mg, 10mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



bisemanal o trisemanal. El número de infusiones va a depender a cómo está respondiendo el paciente al tratamiento. Bevacizumab es una solución que debe prepararse para su administración. La vía de administración es intravenosa, únicamente como infusión. No debe administrarse como bolo endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad.

Posología:

Carcinoma de colon o recto metastásico:

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

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

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

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

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario:

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

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

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

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

Bevacizumab se administra en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o con paclitaxel y topotecán.

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

Condición de venta:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Venta con fórmula médica
Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01 de Agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191225639
- Información para prescribir Versión 01 de Agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191225639

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 NPLATE® 250 mcg

Expediente : 20027769
Radicado : 20191200542
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

Composición:
Cada 0,5mL contiene 250 mcg de Romiplostim

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- 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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

Uso en pacientes pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de Nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes pediátricos, se demostró que el perfil de seguridad y eficacia de Nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), 55 (20%) eran ≥ 65 años y 27 (10%) eran ≥ 75. No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO.

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 7, de octubre de 2019 allegado mediante radicado 20191200542
- Información para prescribir versión 7, de octubre de 2019 allegado mediante radicado 20191200542

Nuevas indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI):

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Adultos:

Las reacciones adversas al medicamento para romiplostim se presentan en la siguiente tabla con las frecuencias obtenidas del Grupo de Seguridad de Adultos con PTI. Entre las reacciones adversas al medicamento en esta tabla se encuentran las que tuvieron una incidencia entre los pacientes ≥ 5% superior en el grupo con romiplostim versus el grupo de

placebo en los dos estudios controlados con placebo Fase 3, (la mayoría de las cuales fueron de severidad leve a moderada), así mismo se encuentran las de los pacientes del programa clínico completo de adultos con PTI.

Tabla 6. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	+Trombocitopenia	Frecuente
	Trombocitosis	Frecuente
	Fibrosis de reticulina de la médula ósea	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Muy frecuente
	Dolor en las extremidades	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Dolor musculoesquelético ^a	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareo	Muy frecuente
	Parestesia	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia	Frecuente
	Eritromelalgia	Poco frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por órganos y sistemas y por términos preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de seguridad de adultos con PTI.

Grupo de Seguridad de Adultos con PTI.

^a Datos únicamente para los casos codificados como dolor de Hombro.

+Los eventos de trombocitopenia después de la interrupción de romiplostim se identificaron mediante búsqueda general (SMQ) de trombocitopenia hematopoyética después de la última dosis diferente de 0 de romiplostim.

Se utilizó la versión 19.0 de MedDRA.

La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; la frecuencia $< 1/1.000$ es Rara.

Reacciones adversas que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre el brazo de romiplostim y el brazo de placebo incluyeron dolor de cabeza, que fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes

que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, aumento de la reticulina en la médula ósea y trombocitemia.

Las reacciones adversas al medicamento de los dos estudios controlados con placebo Fase 3 con una incidencia $\geq 5\%$ superior en los pacientes en el grupo de romiplostim (n = 84) versus el grupo de placebo (n = 41) incluyeron artralgia (26% versus 20%), mareo (17% versus 0%), insomnio (16% versus 7%), mialgia (14% versus 2%), dolor en las extremidades (13% versus 5%), dolor abdominal (11% versus 0%), dolor en el hombro (8% versus 0%), dispepsia (7% versus 0%) y parestesia (6% versus 0%).

El perfil de seguridad de Nplate fue similar en todos los pacientes, sin importar la duración de la PTI. Las siguientes reacciones adversas adicionales (con una incidencia de al menos 5% y una frecuencia al menos 5% mayor con Nplate que con placebo o con el estándar de tratamiento) ocurrieron en pacientes que recibían Nplate con PTI de hasta 12 meses de duración: bronquitis, sinusitis y vómitos. Las reacciones adversas de trombocitosis tuvieron una incidencia del 2% en adultos con PTI de hasta 12 meses de duración.

Pacientes pediátricos:
La Tabla 7 presenta las reacciones adversas al medicamento del Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI y el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI en los que la incidencia en los pacientes fue al menos 5% mayor en el grupo de romiplostim en comparación con placebo y al menos 5% de la incidencia en los pacientes tratados con romiplostim (de cualquiera de los grupos de seguridad). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada.

El perfil de seguridad hasta las 24 semanas en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI y la seguridad a largo plazo observada en los estudios fueron similares al perfil de seguridad conocido de romiplostim.

Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Infección de las vías Respiratorias Superiores	Muy frecuente
	Rinitis	Muy frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Conjuntivitis	Frecuente
	Infección en los Oídos	Frecuente
	Gastroenteritis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
Trastornos Respiratorios, Torácicos	Tos	Muy frecuente

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
y Mediastínicos	Dolor Bucofaríngeo	Muy frecuente
Trastornos Gastrointestinales	Dolor Abdominal Superior	Muy frecuente
	Diarrea	Muy frecuente
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción	Muy frecuente
	Púrpura	Frecuente
	Urticaria	Frecuente
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración	Pírexia	Muy frecuente
	Inflamación Periférica	Frecuente
Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos	Contusión	Muy frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por órganos y sistemas y por Términos Preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de seguridad de pacientes pediátricos con PTI. Los Términos Preferidos se seleccionaron de los eventos adversos con 5% o más de diferencia en la incidencia entre los pacientes de los grupos de tratamiento (romiplostim-placebo) para el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI o Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI.

Nota: Se utilizó la versión 20.1 de MedDRA.

La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; la frecuencia $< 1/1.000$ es Rara.

La trombocitosis como reacción adversa al medicamento fue poco frecuente, con una incidencia entre el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI de 1 (0,4%). La incidencia entre los pacientes fue 1 (0,4%) para la trombocitosis grado ≥ 3 o seria.

En los pacientes pediátricos de ≥ 1 año de edad que estaban recibiendo romiplostim para PTI, las reacciones adversas al medicamento con una incidencia entre los pacientes $\geq 25\%$ en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI fueron contusión (40,7%), infección en las vías respiratorias superiores (30,5%), y dolor bucofaríngeo (25,4%).

Análisis de eventos de sangrado informados

Adultos:

En dos estudios pivotaes fase 3 sobre PTI en adultos, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos ($\geq$ grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

En dichos estudios de fase 3 en adultos, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de fase 3 en relación con la PTI en adultos, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue



71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Pacientes pediátricos:

En el estudio pediátrico fase 3, la media (SD) de los episodios de hemorragia compuestos fue de 1,9 (4,2) para el grupo de romiplostim y 4,0 (6,9) para el grupo de placebo. La incidencia entre los pacientes de la utilización del medicamento de rescate, como criterio de valoración secundario, no fue estadísticamente significativa.

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

En los estudios pediátricos la incidencia de los anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento, fue de 7,8% (22/282). De los 22 pacientes, 2 pacientes presentaron anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a romiplostim. Adicionalmente, 2,5% (7/282), desarrollaron anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 3,2% (9/282) pacientes presentaron anticuerpos de unión contra TPO en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 9 pacientes, 2 pacientes tenían anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a TPO. Todos los pacientes fueron negativos para actividad neutralizante de TPO.

En el estudio de registro poscomercialización, 19 pacientes pediátricos confirmados fueron incluidos. La incidencia de anticuerpos de unión postratamiento fue 16% (3/19) contra romiplostim, de los cuales 5,3% (1/19) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. No existió ningún anticuerpo detectado contra TPO. En los pacientes adultos, 184 pacientes confirmados fueron incluidos en este estudio; para estos pacientes, la incidencia de los anticuerpos de unión postratamiento fue 3,8% (7/184) contra romiplostim, de los cuales 0,5% (1/184) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. Un total de 2,2% (4/184) adultos desarrollaron anticuerpos de unión no neutralizantes contra TPO.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y la especificidad del ensayo utilizado para la detección y pueden verse influenciados por varios factores, incluido el manejo de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra romiplostim con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Experiencia poscomercialización

Se informaron casos de eritromelalgia.

Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 7, de octubre de 2019 allegado mediante radicado 20191200542
- Información para prescribir versión 7, de octubre de 2019 allegado mediante radicado 20191200542

Nuevas indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI):

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Adultos:

Las reacciones adversas al medicamento para romiplostim se presentan en la siguiente tabla con las frecuencias obtenidas del Grupo de Seguridad de Adultos con PTI. Entre las reacciones adversas al medicamento en esta tabla se encuentran las que tuvieron una incidencia entre los pacientes $\geq 5\%$ superior en el grupo con romiplostim versus el grupo de placebo en los dos estudios controlados con placebo Fase 3, (la mayoría de las cuales fueron de severidad leve a moderada), así mismo se encuentran las de los pacientes del programa clínico completo de adultos con PTI.

Tabla 6. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	+Trombocitopenia	Frecuente
	Trombocitosis	Frecuente
	Fibrosis de reticulina de la médula ósea	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Muy frecuente
	Dolor en las extremidades	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Dolor musculoesquelético ^a	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareo	Muy frecuente
	Parestesia	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia	Frecuente
	Eritromelalgia	Poco frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por órganos y sistemas y por términos preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de seguridad de adultos con PTI.

Grupo de Seguridad de Adultos con PTI.

^a Datos únicamente para los casos codificados como dolor de Hombro.

+Los eventos de trombocitopenia después de la interrupción de romiplostim se identificaron mediante búsqueda general (SMQ) de trombocitopenia hematopoyética después de la última dosis diferente de 0 de romiplostim.

Se utilizó la versión 19.0 de MedDRA.

La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; la frecuencia $< 1/1.000$ es Rara.

Reacciones adversas que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre el brazo de romiplostim y el brazo de placebo incluyeron dolor de cabeza, que fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, aumento de la reticulina en la médula ósea y trombocitemia.

Las reacciones adversas al medicamento de los dos estudios controlados con placebo Fase 3 con una incidencia $\geq 5\%$ superior en los pacientes en el grupo de romiplostim (n = 84) versus el grupo de placebo (n = 41) incluyeron artralgia (26% versus 20%),

mareo (17% versus 0%), insomnio (16% versus 7%), mialgia (14% versus 2%), dolor en las extremidades (13% versus 5%), dolor abdominal (11% versus 0%), dolor en el hombro (8% versus 0%), dispepsia (7% versus 0%) y parestesia (6% versus 0%).

El perfil de seguridad de Nplate fue similar en todos los pacientes, sin importar la duración de la PTI. Las siguientes reacciones adversas adicionales (con una incidencia de al menos 5% y una frecuencia al menos 5% mayor con Nplate que con placebo o con el estándar de tratamiento) ocurrieron en pacientes que recibían Nplate con PTI de hasta 12 meses de duración: bronquitis, sinusitis y vómitos. Las reacciones adversas de trombocitosis tuvieron una incidencia del 2% en adultos con PTI de hasta 12 meses de duración.

Pacientes pediátricos:
La Tabla 7 presenta las reacciones adversas al medicamento del Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI y el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI en los que la incidencia en los pacientes fue al menos 5% mayor en el grupo de romiplostim en comparación con placebo y al menos 5% de la incidencia en los pacientes tratados con romiplostim (de cualquiera de los grupos de seguridad). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada.

El perfil de seguridad hasta las 24 semanas en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI y la seguridad a largo plazo observada en los estudios fueron similares al perfil de seguridad conocido de romiplostim.

Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Infección de las vías Respiratorias Superiores	Muy frecuente
	Rinitis	Muy frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Conjuntivitis	Frecuente
	Infección en los Oídos	Frecuente
	Gastroenteritis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Tos	Muy frecuente
	Dolor Bucofaríngeo	Muy frecuente
Trastornos Gastrointestinales	Dolor Abdominal Superior	Muy frecuente
	Diarrea	Muy frecuente
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción	Muy frecuente
	Púrpura	Frecuente
	Urticaria	Frecuente
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración	Pirexia	Muy frecuente
	Inflamación Periférica	Frecuente

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos	Contusión	Muy frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por órganos y sistemas y por Términos Preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de seguridad de pacientes pediátricos con PTI. Los Términos Preferidos se seleccionaron de los eventos adversos con 5% o más de diferencia en la incidencia entre los pacientes de los grupos de tratamiento (romiplostim-placebo) para el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI o Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI.

Nota: Se utilizó la versión 20.1 de MedDRA.

La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; la frecuencia $< 1/1.000$ es Rara.

La trombocitosis como reacción adversa al medicamento fue poco frecuente, con una incidencia entre el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI de 1 (0,4%). La incidencia entre los pacientes fue 1 (0,4%) para la trombocitosis grado ≥ 3 o seria.

En los pacientes pediátricos de ≥ 1 año de edad que estaban recibiendo romiplostim para PTI, las reacciones adversas al medicamento con una incidencia entre los pacientes $\geq 25\%$ en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI fueron contusión (40,7%), infección en las vías respiratorias superiores (30,5%), y dolor bucofaríngeo (25,4%).

Análisis de eventos de sangrado informados

Adultos:

En dos estudios pivotaes fase 3 sobre PTI en adultos, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos ($\geq$ grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

En dichos estudios de fase 3 en adultos, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de fase 3 en relación con la PTI en adultos, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Pacientes pediátricos:

En el estudio pediátrico fase 3, la media (SD) de los episodios de hemorragia compuestos fue de 1,9 (4,2) para el grupo de romiplostim y 4,0 (6,9) para el grupo de placebo. La incidencia entre los pacientes de la utilización del medicamento de rescate, como criterio de valoración secundario, no fue estadísticamente significativa.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

En los estudios pediátricos la incidencia de los anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento, fue de 7,8% (22/282). De los 22 pacientes, 2 pacientes presentaron anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a romiplostim. Adicionalmente, 2,5% (7/282), desarrollaron anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 3,2% (9/282) pacientes presentaron anticuerpos de unión contra TPO en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 9 pacientes, 2 pacientes tenían anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a TPO. Todos los pacientes fueron negativos para actividad neutralizante de TPO.

En el estudio de registro poscomercialización, 19 pacientes pediátricos confirmados fueron incluidos. La incidencia de anticuerpos de unión postratamiento fue 16% (3/19) contra romiplostim, de los cuales 5,3% (1/19) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. No existió ningún anticuerpo detectado contra TPO. En los pacientes adultos, 184 pacientes confirmados fueron incluidos en este estudio; para estos pacientes, la incidencia de los anticuerpos de unión postratamiento fue 3,8% (7/184) contra romiplostim, de los cuales 0,5% (1/184) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. Un total de 2,2% (4/184) adultos desarrollaron anticuerpos de unión no neutralizantes contra TPO.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y la especificidad del ensayo utilizado para la detección y pueden verse influenciados por varios factores, incluido el manejo de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra romiplostim con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

Experiencia poscomercialización

Se informaron casos de eritromelalgia.

Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema.

3.4.2.2 LUCENTIS® 10 mg / mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19977793
Radicado : 20191047959 / 20191191630
Fecha : 30/09/2019
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Composición:

Cada vial con 0.23 mL contiene 2.3mg de Ranibizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular ("húmeda");
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana -ORVR- u oclusión de la vena central de la retina -OVCR).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

Episodios tromboembólicos arteriales

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

Inmunogenia

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

Tratamiento bilateral

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se ha estudiado el tratamiento con Lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

Conducción y uso de máquinas

El procedimiento terapéutico con Lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007637 emitido mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión de 23 de Octubre 2018 allegado mediante radicado 20191191630
- Información para prescribir Versión de 23 de Octubre 2018 allegado mediante radicado 20191191630

Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado en adultos para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana —ORVR— u oclusión de la vena central de la retina —OVCR—).
- Lucentis® está indicado en lactantes prematuros para el tratamiento de: la retinopatía de la prematuridad (RP).

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Vial de un solo uso (adultos y lactantes prematuros) únicamente para administración intravítrea. Administrar más de una inyección a partir de un mismo vial entraña riesgo de contaminación del producto y de una ulterior infección ocular.

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis en adultos es de 0,5 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

La dosis recomendada de Lucentis en lactantes prematuros es de 0,2 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,02 ml. El tratamiento de la RP se inicia con una única dosis y se puede administrar bilateralmente el mismo día. Se puede administrar tratamiento adicional si hay signos de actividad de la enfermedad. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), de la disfunción visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR, y de la disfunción visual debida a NVC o a NVC secundaria a MP

El tratamiento en adultos se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la enfermedad.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la enfermedad, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica —TCO— o la angiofluoresceingrafía —AF—).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés treat-and-extend regimen), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la enfermedad o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente.

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

Tratamiento de la RP en lactantes prematuros

El tratamiento en lactantes prematuros se inicia con una única inyección. Se puede administrar tratamiento adicional si hay signos de actividad de la enfermedad.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda en uso de Lucentis en los niños y adolescentes porque los datos de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones son insuficientes. Se dispone de datos limitados sobre pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual debida a NVC.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Consúltense en el apartado instrucciones de uso y manejo la información sobre la preparación de Lucentis.

En adultos, se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

En los lactantes prematuros, se debe introducir la aguja entre 1,0 y 2,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, dirigiéndola hacia el nervio óptico. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,02 ml.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al Lucentis de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo yatrógeno.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control (tratamiento simulado, definido en el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacodinámica, o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de

Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Población con EMD

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab. El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con OVR

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a ORVR y a OVCR, respectivamente. En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con NVC

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC. En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.

Población con MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP. En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente	Nasofaringitis
Frecuente	Influenza (gripe), infección del tracto urinario*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuente	Anemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Cefalea
Frecuente	Ictus
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, deterioro visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, agudeza visual disminuida, hemorragia vítreo, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteinico (fiare) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en la zona de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, adherencias del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrias corneales, dolor en la zona de inyección, irritación de la zona de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuente	Artralgia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente	Presión intraocular aumentada

*Solo se observó en la población con EMD.

En un metanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0,27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.

Población de RP

Se estudió la seguridad de Lucentis en dosis de 0,2 mg en el ensayo clínico de seis meses de duración (RAINBOW), en el que se incluyó a 73 lactantes prematuros con retinopatía de la prematuridad tratados con ranibizumab. Los eventos oculares observados en el ensayo RAINBOW concordaban con los vistos en los adultos tratados con 0,5 mg de ranibizumab. En general, los eventos no oculares registrados en este ensayo concordaban con los que cabía prever en esta población de pacientes que presentaban múltiples comorbilidades debido a la prematuridad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de modificación de indicación y dosificación en el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad (RP), debido a que el interesado no responde de manera satisfactoria al concepto del Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.5. La Sala considera, al igual que otros evaluadores (revisión Cochrane 2018), que el ensayo clínico soporte (estudio RAINBOW y su extensión) tiene alto riesgo de sesgo que limitan la confianza en la validez de los resultados de dicho estudio, más aun, si se considera que la diferencia para la variable principal evaluada estuvo en el límite para la significación estadística, es una variable subrogada de la



calidad de la visión y fue evaluada por el investigador de manera abierta. La relevancia de esto, la reconoce de manera indirecta el propio interesado al informar la modificación 2 del protocolo que consiste en evaluación ciega de la agudeza visual al final del seguimiento a 5 años, así como también reconoce la falta de información respecto a otros efectos en el ojo (desprendimiento de retina, fibrosis con retracción y riesgo de recurrencia) y efectos sistémicos (neurodesarrollo).

Adicionalmente, los datos sugieren que para algunos niños la intervención puede ser más nociva que benéfica sin que aún sea claro el subgrupo de niños que se puede beneficiar y cuál puede ser la dosis óptima en estos casos.

Por último, la Sala considera prudente esperar los resultados finales del seguimiento a 5 años del estudio RAINBOW-extensión para hacer un nuevo balance del beneficio riesgo en esta indicación. Así mismo, llama la atención, que existiendo importantes vacíos de conocimiento, el interesado manifieste que no tiene planificado hacer nuevos estudios con el medicamento de la referencia en esta indicación.

En cuanto a la solicitud de modificación de reacciones adversas, la Sala recomienda aprobarla, así:

- Modificación de reacciones adversas

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al Lucentis de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmítis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo yatrógeno.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control (tratamiento simulado, definido en el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacodinámica, o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Población con EMD

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab. El evento de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con OVR

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a ORVR y a OVCR, respectivamente. En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con NVC

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC. En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.

Población con MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP. En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente	Nasofaringitis
Frecuente	Influenza (gripe), infección del tracto urinario*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuente	Anemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Cefalea
Frecuente	Ictus
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, deterioro visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, agudeza visual disminuida, hemorragia vítreo, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis puntada, abrasión corneal, exudado proteinico (flare) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en la zona de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, adherencias del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrias corneales, dolor en la zona de inyección, irritación de la zona de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuente	Artralgia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente	Presión intraocular aumentada

*Solo se observó en la población con EMD.

En un metanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0,27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.

Población de RP

Se estudió la seguridad de Lucentis en dosis de 0,2 mg en el ensayo clínico de seis meses de duración (RAINBOW), en el que se incluyó a 73 lactantes prematuros con retinopatía de la prematuridad tratados con ranibizumab. Los eventos oculares observados en el ensayo RAINBOW concordaban con los vistos en los adultos tratados con 0,5 mg de ranibizumab. En general, los eventos no oculares registrados en este ensayo concordaban con los que cabía prever en esta población de pacientes que presentaban múltiples comorbilidades debido a la prematuridad.

Por último, la Sala recomienda negar la información para prescribir e inserto, por cuanto no se ajustan a lo conceptuado.

- 3.4.2.3
- CLEXANE INYECTABLE 20 mg / 0,2 mL.
CLEXANE 40 mg/ 0,4 mL INYECTABLE
CLEXANE 80mg/ 0,8 mL
CLEXANE INYECTABLE 60mg / 0,6mL

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 36240 / 36241 / 56401 / 56400
Radicado : 20191182806 / 20191182830 / 20191182844 / 20191182840
Fecha : 18/09/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,2 mL contiene Enoxaparina Sodica 20 mg
Cada jeringa prellenada con 0,4 mL contiene Enoxaparina Sodica 40 mg
Cada jeringa prellenada con 0,8 mL contiene Enoxaparina Sodica 80 mg
Cada jeringa prellenada con 0,6 mL contiene Enoxaparina Sodica 60 mg

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Expediente 36240:

Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Expediente 36241:

Anticoagulante. Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía. Ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio, con elevación del segmento ST.

Expediente 56041:

Anticoagulante usado en profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando pueda estar asociada con cirugía ortopédica o cirugía general. Profilaxis de tromboembolismo en pacientes médicos confinados a la cama debido a una enfermedad aguda, incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de angina inestable y de infarto al miocardio sin onda Q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Expediente 56040:

Anticoagulante usado en profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a la cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





concurrentemente con ácido acetil-salicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones:

Expediente 36240:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.

Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente.

Endocarditis séptica.

Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Advertencias generales

Las heparinas de bajo peso molecular no deben ser utilizadas en forma intercambiada ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar especial atención y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.

Anestesia espinal/epidural:

Ha habido casos de hematomas del neuroeje informados con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural, con el resultado final de parálisis a largo plazo o permanente. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos adicionales que afectan la hemostasis, tales como los AINES. El riesgo parece incrementarse también por la punción repetida o traumática del neuroeje o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal, el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica debe ser considerado. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido.

La colocación o remoción del catéter debe ser diferida al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0.75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1.5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los niveles anti-xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial. Pacientes que reciben 0.75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o remoción del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después de la remoción del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina $<30\text{ml}/\text{minuto}$, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para la remoción del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y en al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar anticoagulación en el contexto de una anestesia epidural /espinal o punción lumbar, se requiere control frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores) y disfunción intestinal y/o vesical.

Los pacientes deben ser instruidos acerca de la necesidad de informar a su médico en forma inmediata si experimentan cualquiera de los signos o síntomas antes enumerados. Si se sospechan signos o síntomas de hematoma espinal, son necesarios el diagnóstico y tratamiento inmediatos, incluyendo la descompresión de la medula espinal.

Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

Procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea

Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el infarto de miocardio sin onda Q y el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, se debe adherir de forma precisa a los intervalos de dosificación recomendados para la enoxaparina sódica. Es importante para alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, la funda debe ser removida inmediatamente. Si se utiliza un método de compresión manual, la funda debe ser removida 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica es continuado, la siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción de la funda. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.

Mujeres embarazadas con prótesis valvulares mecánicas

El uso de clexane para trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares mecánicas no ha sido estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas a quienes se administró enoxaparina (1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron un bloqueo de la válvula y condujeron a la muerte materna y fetal. Ha habido informes postventa aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en un mayor riesgo de tromboembolismo.

Exámenes de laboratorio:

A las dosis utilizadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no altera en forma significativa el tiempo de sangrado ni las pruebas globales de coagulación, ni afecta la agregación plaquetaria o la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



A dosis mayores puede presentarse un incremento en el APTT (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del ACT (tiempo activado de coagulación). Los incrementos en el aptt y el act no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para controlar la actividad de la enoxaparina sódica.

Precauciones

No administre el fármaco por vía intramuscular.

Hemorragias: como con otros anticoagulantes, se puede presentar sangrado en cualquier sitio. Si se presenta sangrado, el origen de la hemorragia debe investigarse y se debe aplicar el tratamiento apropiado.

La enoxaparina sódica, igual que cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como:

- desórdenes de la hemostasis
- historia de úlcera péptica
- accidente isquémico reciente
- hipertensión arterial severa no controlada
- retinopatía diabética
- neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente
- uso concomitante de medicaciones que afecten la hemostasis.

Prótesis valvulares cardíacas mecánicas:

El uso de enoxaparina sódica en inyección no ha sido estudiado adecuadamente para trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas. Se han reportado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas que han recibido enoxaparina para trombopprofilaxis. Factores de confusión, incluyendo enfermedad subyacente y datos clínicos insuficientes, han limitado la evaluación de estos casos. Algunos de ellos fueron en mujeres embarazadas en quienes la trombosis condujo a muerte de la madre o el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo.

Hemorragias en pacientes de edad avanzada:

No se ha observado incremento en la tendencia al sangrado en las dosis dentro del rango profiláctico. En los pacientes de edad avanzada (especialmente mayores de 80 años) puede haber un incremento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas con dosis dentro del rango terapéutico. Se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, hay un incremento en la exposición a la enoxaparina sódica, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias. Ya que la exposición a la enoxaparina sódica está incrementada significativamente en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min), se recomienda reajustar las dosis tanto para las dosis en los rangos terapéutico y profiláctico. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Bajo peso

Se ha observado un incremento en la exposición a la enoxaparina sódica con dosis profilácticas (sin ajuste por peso) en mujeres de bajo peso (< 45 kg) y en hombres de bajo peso (<57 kg), lo que puede favorecer un mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso monitoreo clínico en estos pacientes.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes obesos

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) aún no ha sido determinada plenamente y no hay consenso sobre el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

Monitoreo del recuento de plaquetas

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y mediada por anticuerpos también existe con las heparinas de bajo peso molecular. De manifestarse la trombocitopenia, generalmente aparece entre los días 5 y 21 luego del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. Por lo tanto, se recomienda medir el recuento de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el recuento de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Dado que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y porque los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento se debe usar durante el embarazo sólo si el médico ha establecido una necesidad imperiosa.

Lactancia

Como precaución, las madres amamantando que reciben enoxaparina sódica deben ser advertidas que eviten la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enoxaparina no tiene efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Expediente 36241:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.

Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también precauciones).

Hemorragia severa activa y condiciones de elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro-vascular (ECV) hemorrágico reciente y endocarditis séptica.

Sangrado activo clínicamente significativo o una afección asociada con un alto riesgo de sangrado, como un accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado, intervención quirúrgica cerebral, espinal u oftálmica reciente, varices esofágicas conocidas o sospechosas, malformaciones arteriovenosas, aneurisma vascular o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Generales

Las heparinas de bajo peso molecular no son intercambiables, ya que ellas difieren en sus procesos de manufactura, pesos moleculares, actividades antitrombóticas específicas, unidades y dosificación. Esto resulta en diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



asociadas (p.ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones para el uso específico de cada producto farmacéutico.

Anestesia espinal/epidural

Ha habido casos de hematomas neuroaxiales reportados con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural con la consecuencia de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos son raros con los regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día o menos. El riesgo es mayor con regímenes de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres postquirúrgicos implantados o el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, p.ej. Los AINE (ver interacciones). El riesgo también se incrementa por la punción neuroaxial repetida o traumática o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragias asociadas con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia epidural o raquídea o analgesia, se debe considerar el perfil farmacocinético del medicamento (ver farmacocinética). La colocación y el retiro del catéter se ejecutan mejor cuando el efecto anticoagulante de enoxaparina es bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido. La colocación o retiro de un catéter se debe retrasar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0,75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1,5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los niveles anti-xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial. Pacientes que reciben 0,75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o retiro del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después de el retiro del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30ml/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para el retiro del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar terapia anticoagulante en el contexto de la anestesia epidural/raquídea o punción lumbar, se debe mantener monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor en la línea media de la espalda, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad de las piernas), disfunción intestinal y/o de la vejiga.

Los pacientes deben ser instruidos para que informen a su médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas antes mencionados. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma espinal, se deben iniciar procedimientos urgentes de diagnóstico y tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal.

Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado (ver contraindicaciones). Los anticuerpos circulantes pueden durar varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina inyectable. Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se debe retirar inmediatamente. Si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de enoxaparina inyectable para la trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre y del feto. Hay reportes post-comercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo. (ver prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

Pruebas de laboratorio

A las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en ttpa y tca no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

Endocarditis infecciosa aguda

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del riesgo-beneficio.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa.

Hiperpotasemia

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Precauciones

No se administre por la vía intramuscular.

Hemorragia

Igual que con otros anticoagulantes, pueden ocurrir hemorragias en cualquier sitio. Si ocurre una hemorragia, se debe investigar su origen e instituir el tratamiento apropiado.

Enoxaparina sódica, como cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con cautela en condiciones con elevado potencial de sangrado, como

- O deterioro de la hemostasia,
- O antecedentes de úlcera péptica,
- O enfermedad cerebrovascular isquémica reciente,
- O hipertensión arterial severa no controlada,
- O retinopatía diabética,
- O cirugía neurológica u oftálmica reciente,
- O uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia (ver interacciones).

Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de enoxaparina inyectable para la tromboprofilaxis no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas. Se han reportado casos aislados de trombosis en prótesis mecánica de válvula cardíaca en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que han recibido enoxaparina para tromboprofilaxis. Los factores de confusión, incluyendo la enfermedad subyacente e insuficientes datos clínicos, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos fueron mujeres embarazadas en quienes la trombosis produjo muerte de la madre y del feto. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo (ver: mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

Hemorragia en ancianos

No se ha observado un incremento en la tendencia de sangrado en ancianos con las dosis profilácticas de enoxaparina sódica. Los pacientes ancianos (particularmente aquellos pacientes de 80 años de edad y mayores) podrían estar en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con las dosis terapéuticas. Se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento de la exposición a enoxaparina sódica que aumenta en consecuencia el riesgo de hemorragia. Dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<30\text{ml/min}$), se recomienda un ajuste de la dosis para los rangos de dosis terapéuticas y profilácticas. Aunque no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50ml/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80ml/min), se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso.

Bajo peso corporal

Se ha observado un incremento en la exposición a enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas al peso) en mujeres de bajo peso corporal ($<45\text{kg}$) y hombres de bajo peso corporal ($<57\text{kg}$), lo cual puede llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por tanto, se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso en estos pacientes.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos están en un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos ($\text{IMC} >30\text{ kg/m}^2$) no ha sido completamente determinada y no hay consenso para un ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de tromboembolismo.



Monitoreo del conteo de plaquetas

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también existe con heparinas de bajo peso molecular. Si ocurre trombocitopenia, ésta usualmente aparece entre el 5º y el 21º días del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica. Por tanto, se recomienda que el conteo de plaquetas se mida antes del inicio de la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente durante el tratamiento. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del conteo de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe suspenderse inmediatamente y se debe cambiar al paciente a otra terapia.

Expediente 56041:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.

Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también precauciones).

Hemorragia severa activa y condiciones de elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro-vascular (ECV) hemorrágico reciente y endocarditis séptica.

Sangrado activo clínicamente significativo o una afección asociada con un alto riesgo de sangrado, como un accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado, intervención quirúrgica cerebral, espinal u oftálmica reciente, varices esofágicas conocidas o sospechosas, malformaciones arteriovenosas, aneurisma vascular o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

Precauciones y advertencias

Advertencias

Generales

Las heparinas de bajo peso molecular no son intercambiables, ya que ellas difieren en sus procesos de manufactura, pesos moleculares, actividades antitrombóticas específicas, unidades y dosificación. Esto resulta en diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (p.ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones para el uso específico de cada producto farmacéutico.

Anestesia espinal/epidural

Ha habido casos de hematomas neuroaxiales reportados con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural con la consecuencia de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos son raros con los regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día o menos. El riesgo es mayor con regímenes de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres postquirúrgicos implantados o el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, p.ej. Los AINE (ver interacciones). El riesgo también se incrementa por la punción neuroaxial repetida o traumática o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragias asociadas con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia epidural o raquídea o analgesia, se debe considerar el perfil farmacocinético del medicamento (ver farmacocinética). La colocación y el retiro del catéter se ejecutan mejor cuando el efecto anticoagulante de enoxaparina es bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido. La colocación o retiro de un catéter se debe retrasar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administración de las dosis más altas (0,75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1,5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los niveles anti-xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial. Pacientes que reciben 0,75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o retiro del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después de el retiro del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30ml/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para el retiro del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y en al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar terapia anticoagulante en el contexto de la anestesia epidural/raquídea o punción lumbar, se debe mantener monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor en la línea media de la espalda, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad de las piernas), disfunción intestinal y/o de la vejiga.

Los pacientes deben ser instruidos para que informen a su médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas antes mencionados. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma espinal, se deben iniciar procedimientos urgentes de diagnóstico y tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal.

Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado (ver contraindicaciones). Los anticuerpos circulantes pueden durar varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (hit) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina inyectable. Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se debe retirar inmediatamente. Si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección iv/sc de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de enoxaparina inyectable para la trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



y del feto. Hay reportes post- comercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo. (ver prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

Pruebas de laboratorio

A las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en TTPA y tca no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

Endocarditis infecciosa aguda

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del riesgo-beneficio.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa.

Hiperpotasemia

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

Precauciones

No se administre por la vía intramuscular.

Hemorragia

Igual que con otros anticoagulantes, pueden ocurrir hemorragias en cualquier sitio. Si ocurre una hemorragia, se debe investigar su origen e instituir el tratamiento apropiado.

Enoxaparina sódica, como cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con cautela en condiciones con elevado potencial de sangrado, como

- O deterioro de la hemostasia,
- O antecedentes de úlcera péptica,
- O enfermedad cerebrovascular isquémica reciente,
- O hipertensión arterial severa no controlada,
- O retinopatía diabética,
- O cirugía neurológica u oftálmica reciente,
- O uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia (ver interacciones).

Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de enoxaparina inyectable para la trombopprofilaxis no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas. Se han reportado casos aislados de trombosis en prótesis mecánica de válvula cardíaca en pacientes con prótesis mecánicas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de válvulas cardíacas que han recibido enoxaparina para trombopprofilaxis. Los factores de confusión, incluyendo la enfermedad subyacente e insuficientes datos clínicos, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos fueron mujeres embarazadas en quienes la trombosis produjo muerte de la madre y del feto. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo (ver: mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

Hemorragia en ancianos

No se ha observado un incremento en la tendencia de sangrado en ancianos con las dosis profilácticas de enoxaparina sódica. Los pacientes ancianos (particularmente aquellos pacientes de 80 años de edad y mayores) podrían estar en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con las dosis terapéuticas. Se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento de la exposición a enoxaparina sódica que aumenta en consecuencia el riesgo de hemorragia. Dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<30\text{ml/min}$), se recomienda un ajuste de la dosis para los rangos de dosis terapéuticas y profilácticas. Aunque no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50ml/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80ml/min), se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso.

Bajo peso corporal

Se ha observado un incremento en la exposición a enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas al peso) en mujeres de bajo peso corporal ($< 45\text{kg}$) y hombres de bajo peso corporal ($< 57\text{kg}$), lo cual puede llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por tanto, se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso en estos pacientes.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos están en un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos ($\text{IMC} >30 \text{ kg/m}^2$) no ha sido completamente determinada y no hay consenso para un ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de tromboembolismo.

Monitoreo del conteo de plaquetas

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también existe con heparinas de bajo peso molecular. Si ocurre trombocitopenia, ésta usualmente aparece entre el 5º y el 21º días del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica. Por tanto, se recomienda que el conteo de plaquetas se mida antes del inicio de la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente durante el tratamiento. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del conteo de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe suspenderse inmediatamente y se debe cambiar al paciente a otra terapia.

Expediente 56040:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.

Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también precauciones).

Hemorragia severa activa y condiciones de elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro-vascular (ECV) hemorrágico reciente y endocarditis séptica.



Sangrado activo clínicamente significativo o una afección asociada con un alto riesgo de sangrado, como un accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado, intervención quirúrgica cerebral, espinal u oftálmica reciente, varices esofágicas conocidas o sospechosas, malformaciones arteriovenosas, aneurisma vascular o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

Precauciones y advertencias

Advertencias

Generales

Las heparinas de bajo peso molecular no son intercambiables, ya que ellas difieren en sus procesos de manufactura, pesos moleculares, actividades antitrombóticas específicas, unidades y dosificación. Esto resulta en diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (p.ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones para el uso específico de cada producto farmacéutico.

Anestesia espinal/epidural

Ha habido casos de hematomas neuroaxiales reportados con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural con la consecuencia de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos son raros con los regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día o menos. El riesgo es mayor con regímenes de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres postquirúrgicos implantados o el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, p.ej. Los AINE (ver interacciones). El riesgo también se incrementa por la punción neuroaxial repetida o traumática o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragias asociadas con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia epidural o raquídea o analgesia, se debe considerar el perfil farmacocinético del medicamento (ver farmacocinética). La colocación y el retiro del catéter se ejecutan mejor cuando el efecto anticoagulante de enoxaparina es bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido. La colocación o retiro de un catéter se debe retrasar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0,75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1,5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los niveles anti-xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial. Pacientes que reciben 0,75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o retiro del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después de el retiro del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30ml/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para el retiro del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar terapia anticoagulante en el contexto de la anestesia epidural/raquídea o punción lumbar, se debe mantener monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor en la línea media de la espalda, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad de las piernas), disfunción intestinal y/o de la vejiga.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes deben ser instruidos para que informen a su médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas antes mencionados. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma espinal, se deben iniciar procedimientos urgentes de diagnóstico y tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal.

Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado (ver contraindicaciones). Los anticuerpos circulantes pueden durar varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina inyectable. Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se debe retirar inmediatamente. Si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección iv/sc de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de enoxaparina inyectable para la trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre y del feto. Hay reportes post-comercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo. (ver prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

Pruebas de laboratorio

A las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPA) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en ttpa y tca no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

Endocarditis infecciosa aguda

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del riesgo-beneficio.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa.

Hiperpotasemia

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

Precauciones

No se administre por la vía intramuscular.

Hemorragia

Igual que con otros anticoagulantes, pueden ocurrir hemorragias en cualquier sitio. Si ocurre una hemorragia, se debe investigar su origen e instituir el tratamiento apropiado.

Enoxaparina sódica, como cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con cautela en condiciones con elevado potencial de sangrado, como

- O deterioro de la hemostasia,
- O antecedentes de úlcera péptica,
- O enfermedad cerebrovascular isquémica reciente,
- O hipertensión arterial severa no controlada,
- O retinopatía diabética,
- O cirugía neurológica u oftálmica reciente,
- O uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia (ver interacciones).

Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de enoxaparina inyectable para la tromboprofilaxis no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas. Se han reportado casos aislados de trombosis en prótesis mecánica de válvula cardíaca en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que han recibido enoxaparina para tromboprofilaxis. Los factores de confusión, incluyendo la enfermedad subyacente e insuficientes datos clínicos, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos fueron mujeres embarazadas en quienes la trombosis produjo muerte de la madre y del feto. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo (ver: mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

Hemorragia en ancianos

No se ha observado un incremento en la tendencia de sangrado en ancianos con las dosis profilácticas de enoxaparina sódica. Los pacientes ancianos (particularmente aquellos pacientes de 80 años de edad y mayores) podrían estar en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con las dosis terapéuticas. Se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento de la exposición a enoxaparina sódica que aumenta en consecuencia el riesgo de hemorragia. Dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min), se recomienda un ajuste de la dosis para los rangos de dosis terapéuticas y profilácticas. Aunque no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50ml/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80ml/min), se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Bajo peso corporal

Se ha observado un incremento en la exposición a enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas al peso) en mujeres de bajo peso corporal (< 45kg) y hombres de bajo peso corporal (< 57kg), lo cual puede llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por tanto, se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso en estos pacientes.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos están en un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) no ha sido completamente determinada y no hay consenso para un ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de tromboembolismo.

Monitoreo del conteo de plaquetas

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también existe con heparinas de bajo peso molecular. Si ocurre trombocitopenia, ésta usualmente aparece entre el 5º y el 21º días del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica. Por tanto, se recomienda que el conteo de plaquetas se mida antes del inicio de la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente durante el tratamiento. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del conteo de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe suspenderse inmediatamente y se debe cambiar al paciente a otra terapia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de advertencias
- Información para prescribir IP CCDSV14 Rev. Sept 2019 allegado mediante radicados 20191182806 / 20191182830 / 20191182844 / 20191182840

Nuevas indicaciones:

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.
- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos confinados a la cama debido a enfermedades agudas, como insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones severas, enfermedades reumáticas.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar.
- Prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- Tratamiento de angina inestable y de infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q), administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico.
- Tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IMEST), incluyendo pacientes manejados médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP) subsecuente.

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

General

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos:

La duración y la dosis de la terapia TM se basan en el riesgo del paciente. El riesgo tromboembólico para pacientes individuales puede estimarse utilizando modelos de estratificación de riesgo validados.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (p.ej., cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección se debe aplicar 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con elevado riesgo de tromboembolismo (p.ej., cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 7 a 10 días. En algunos pacientes podría ser apropiado un tratamiento de mayor duración, y enoxaparina sódica se debe continuar mientras haya un riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente esté ambulatorio.

El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un período promedio de 7 a 10 días. Una duración más larga del tratamiento puede ser apropiada en algunos pacientes y la enoxaparina sódica debe continuarse mientras exista riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia, la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada de 12 a 24 horas después de la cirugía.

- Para los pacientes que se someten a una cirugía ortopédica mayor con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una tromboprofilaxis de hasta 5 semanas.

- Para los pacientes que se someten a cirugía de cáncer con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una tromboprofilaxis de hasta 4 semanas.

Para recomendaciones especiales respecto a los intervalos de dosificación para anestesia raquídea / epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea: consulte la Sección 5.

- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica está prescrito por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Enoxaparina sódica se puede administrar subcutáneamente bien como una inyección única de 1,5 mg/kg o en dos inyecciones diarias de 1mg/kg. En pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1mg/kg administrada dos veces al día.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral se debe iniciar cuando sea apropiado y el tratamiento con enoxaparina sódica se debe continuar hasta alcanzar un efecto terapéutico anticoagulante (Razón Normalizada Internacional 2 a 3).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas por inyección subcutánea, administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico oral (100 a 325 mg una vez al día). El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días, y se continúa hasta la estabilización clínica. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

- Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg. Para pacientes con un alto riesgo de hemorragia, la dosis se debe reducir a 0,5 mg/kg para un acceso vascular doble o 0,75 mg/kg para un acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, enoxaparina sódica se debe introducir en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo, después de una sesión más larga que lo normal, se puede dar una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

- Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo IV único de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguida por 1 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por la dosificación de 1 mg/kg subcutánea para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes ≥ 75 años de edad, ver sección Ancianos.

Cuando se administra junto con un agente trombolítico (específico o no específico de la fibrina), enoxaparina sódica se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como el paciente sea diagnosticado con un IMEST, y se mantendrá bajo esta terapia (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté contraindicada.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero. Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP): si la última dosis de enoxaparina sódica SC se aplicó menos de 8 horas antes de inflar el balón, no se requieren dosis adicionales. Si la última dosis SC se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

- Pacientes pediátricos:

La eficacia y la seguridad de enoxaparina sódica en niños no se han establecido.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene alcohol bencílico como conservante: La formulación de dosis múltiples contiene alcohol bencílico como conservante y no debe usarse en neonatos. La administración de medicamentos que contienen alcohol bencílico como conservante a los recién nacidos prematuros se ha asociado con un "síndrome de jadeo" mortal.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.



Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también Precauciones).

Hemorragia severa activa y condiciones de elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro-vascular (ECV) hemorrágico reciente y endocarditis séptica.

Sangrado activo clínicamente significativo o una afección asociada con un alto riesgo de sangrado, como un accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado, intervención quirúrgica cerebral, espinal u oftálmica reciente, varices esofágicas conocidas o sospechosas, malformaciones arteriovenosas, aneurisma vascular o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene metabisulfito de sodio como conservante: Hipersensibilidad al metabisulfito de sodio.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene alcohol bencílico como conservante: Hipersensibilidad al alcohol bencílico.

Nuevas Advertencias:

☐ Generales

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no son intercambiables, ya que ellas difieren en sus procesos de manufactura, pesos moleculares, actividades anti-Xa específicas, unidades y dosificación. Esto resulta en diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (p.ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones para el uso específico de cada producto farmacéutico.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene metabisulfito de sodio como conservante: La formulación de dosis múltiples contiene metabisulfito de sodio como conservante y puede causar reacciones de tipo alérgico, incluidos síntomas anafilácticos y broncoespasmo en personas susceptibles, especialmente aquellas con antecedentes de asma o alergia.

☐ Anestesia Espinal/Epidural

Ha habido casos de hematomas neuroaxiales reportados con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural con la consecuencia de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos son raros con los regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día o menos. El riesgo es mayor con regímenes de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres postquirúrgicos implantados o el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, p.ej. los AINE (ver Interacciones). El riesgo también se incrementa por la punción neuroaxial repetida o traumática o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragias asociadas con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia epidural o raquídea o analgesia, se debe considerar el perfil farmacocinético del medicamento (ver Farmacocinética). La colocación y el retiro del catéter se ejecutan mejor cuando el efecto anticoagulante de enoxaparina es bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido.

La colocación o retiro de un catéter se debe retrasar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0,75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1,5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los Niveles Anti-Xa son aún detectables en esos momentos, y

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial. Pacientes que reciben 0,75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o retiro del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después de el retiro del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30mL/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para el retiro del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar terapia anticoagulante en el contexto de la anestesia epidural/raquídea o punción lumbar, se debe mantener monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor en la línea media de la espalda, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad de las piernas), disfunción intestinal y/o de la vejiga.

Los pacientes deben ser instruidos para que informen a su médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas antes mencionados. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma espinal, se deben iniciar procedimientos urgentes de diagnóstico y tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal.

☐ Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado (ver Contraindicaciones). Los anticuerpos circulantes pueden durar varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

☐ Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de Enoxaparina Inyectable. Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se debe retirar inmediatamente. Si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

☐ Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de Enoxaparina Inyectable para la trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



y del feto. Hay reportes post- comercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

□ Pruebas de laboratorio

A las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en TTPa y TCA no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

- Endocarditis infecciosa aguda

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del riesgo-beneficio.

- Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa.

- Hiperpotasemia

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de advertencias**
- **Información para prescribir IP CCDSV14 Rev. Sept 2019 allegado mediante radicados 20191182806 / 20191182830 / 20191182844 / 20191182840**

Nuevas indicaciones:

- **Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.**



- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos confinados a la cama debido a enfermedades agudas, como insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones severas, enfermedades reumáticas.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar.
- Prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- Tratamiento de angina inestable y de infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q), administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico.
- Tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IMEST), incluyendo pacientes manejados médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP) subsecuente.

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

General

- Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos:

La duración y la dosis de la terapia TM se basan en el riesgo del paciente. El riesgo tromboembólico para pacientes individuales puede estimarse utilizando modelos de estratificación de riesgo validados.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (p.ej., cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección se debe aplicar 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con elevado riesgo de tromboembolismo (p.ej., cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 7 a 10 días. En algunos pacientes podría ser apropiado un tratamiento de mayor duración, y enoxaparina sódica se debe continuar mientras haya un riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente esté ambulatorio.

El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un período promedio de 7 a 10 días. Una duración más larga del tratamiento puede ser apropiada en algunos pacientes y la enoxaparina sódica debe continuarse mientras exista riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia, la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada de 12 a 24 horas después de la cirugía.

- Para los pacientes que se someten a una cirugía ortopédica mayor con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una tromboprofilaxis de hasta 5 semanas.

- Para los pacientes que se someten a cirugía de cáncer con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una tromboprofilaxis de hasta 4 semanas.

Para recomendaciones especiales respecto a los intervalos de dosificación para anestesia raquídea / epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea: consulte la Sección 5.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos:**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica está prescrito por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días

- **Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:**

Enoxaparina sódica se puede administrar subcutáneamente bien como una inyección única de 1,5 mg/kg o en dos inyecciones diarias de 1mg/kg. En pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1mg/kg administrada dos veces al día.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral se debe iniciar cuando sea apropiado y el tratamiento con enoxaparina sódica se debe continuar hasta alcanzar un efecto terapéutico anticoagulante (Razón Normalizada Internacional 2 a 3).

- **Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q):**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas por inyección subcutánea, administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico oral (100 a 325 mg una vez al día). El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días, y se continúa hasta la estabilización clínica. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

- **Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg. Para pacientes con un alto riesgo de hemorragia, la dosis se debe reducir a 0,5 mg/kg para un acceso vascular doble o 0,75 mg/kg para un acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, enoxaparina sódica se debe introducir en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo, después de una sesión más larga que lo normal, se puede dar una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

- **Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST):**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo IV único de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguida por 1 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por la dosificación de 1 mg/kg subcutánea para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes ≥ 75 años de edad, ver sección Ancianos.

Cuando se administra junto con un agente trombolítico (específico o no específico de la fibrina), enoxaparina sódica se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como el paciente sea diagnosticado con un IMEST, y se mantendrá bajo esta terapia (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté contraindicada.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero. Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP): si la última dosis de enoxaparina sódica SC se aplicó

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



menos de 8 horas antes de inflar el balón, no se requieren dosis adicionales. Si la última dosis SC se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

- Pacientes pediátricos:

La eficacia y la seguridad de enoxaparina sódica en niños no se han establecido.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene alcohol bencílico como conservante: La formulación de dosis múltiples contiene alcohol bencílico como conservante y no debe usarse en neonatos. La administración de medicamentos que contienen alcohol bencílico como conservante a los recién nacidos prematuros se ha asociado con un "síndrome de jadeo" mortal.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.

Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también Precauciones).

Hemorragia severa activa y condiciones de elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro-vascular (ECV) hemorrágico reciente y endocarditis séptica.

Sangrado activo clínicamente significativo o una afección asociada con un alto riesgo de sangrado, como un accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado, intervención quirúrgica cerebral, espinal u oftálmica reciente, varices esofágicas conocidas o sospechosas, malformaciones arteriovenosas, aneurisma vascular o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene metabisulfito de sodio como conservante: Hipersensibilidad al metabisulfito de sodio.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene alcohol bencílico como conservante: Hipersensibilidad al alcohol bencílico.

Nuevas Advertencias:

☐ Generales

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no son intercambiables, ya que ellas difieren en sus procesos de manufactura, pesos moleculares, actividades anti-Xa específicas, unidades y dosificación. Esto resulta en diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (p.ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones para el uso específico de cada producto farmacéutico.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene metabisulfito de sodio como conservante: La formulación de dosis múltiples contiene metabisulfito de sodio como conservante y puede causar reacciones de tipo alérgico, incluidos síntomas anafilácticos y broncoespasmo en personas susceptibles, especialmente aquellas con antecedentes de asma o alergia.



☐ Anestesia Espinal/Epidural

Ha habido casos de hematomas neuroaxiales reportados con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural con la consecuencia de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos son raros con los regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día o menos. El riesgo es mayor con regímenes de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres postquirúrgicos implantados o el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, p.ej. los AINE. El riesgo también se incrementa por la punción neuroaxial repetida o traumática o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragias asociadas con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia epidural o raquídea o analgesia, se debe considerar el perfil farmacocinético del medicamento. La colocación y el retiro del catéter se ejecutan mejor cuando el efecto anticoagulante de enoxaparina es bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido.

La colocación o retiro de un catéter se debe retrasar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0,75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1,5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los Niveles Anti-Xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial. Pacientes que reciben 0,75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o retiro del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después de el retiro del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30mL/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para el retiro del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar terapia anticoagulante en el contexto de la anestesia epidural/raquídea o punción lumbar, se debe mantener monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor en la línea media de la espalda, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad de las piernas), disfunción intestinal y/o de la vejiga.

Los pacientes deben ser instruidos para que informen a su médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas antes mencionados. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma espinal, se deben iniciar procedimientos urgentes de diagnóstico y tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal.

☐ Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden durar

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

☐ Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de Enoxaparina Inyectable. Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se debe retirar inmediatamente. Si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

☐ Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de Enoxaparina Inyectable para la trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre y del feto. Hay reportes post- comercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

☐ Pruebas de laboratorio

A las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en TTPa y TCA no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

- Endocarditis infecciosa aguda

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del riesgo-beneficio.

- Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa.

- **Hiperpotasemia**

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

3.4.2.4. PRALUENT® 75 mg/mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20117604
Radicado : 20181211001 / 20191081981 / 20191233299
Fecha : 26/11/2019
Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene Alirocumab 75 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con:

- hipercolesterolemia familiar heterocigota.
- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta (ECVAS manifiesta).

Quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

El efecto de Praluent no ha sido establecido en la morbilidad cardiovascular.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes.

Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

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. 2019050738 del 12/11/2019 con el fin de:

Que se revoque la Resolución No. 2019050738 del 12 de Noviembre de 2019, y en su lugar se apruebe la modificación del registro sanitario de Praluent® 75 mg/mL en el sentido de aprobar:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Praluent versión CCDS V5 + CCDS V6 LRC. Revisión agosto 2018
- Información para prescribir Praluent versión CCDS V6 LRC. Revisión agosto 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, que cita:

“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de las indicaciones puesto que la información allegada no desvirtúa el concepto de la Sala en el sentido de que la disminución del riesgo cardiovascular y de mortalidad es una consecuencia del adecuado tratamiento integral del paciente con hiperlipidemia y otros riesgos asociados.

La Sala considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de la mortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La Sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos. “

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción cardiovascular y disminución de la mortalidad no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente per se que lo requiere como hipolipemiente se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

3.4.2.5. AMGEVITA®

Expediente : 20149227
Radicado : 20191234634
Fecha : 27/11/2019
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:
Cada mL de solución contiene Adalimumab 50 mg

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica: inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES.

Psoriasis: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Enfermedad de Crohn: en pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, Amgevita reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil - artritis idiopática juvenil poliarticular: está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Crohn pediátrico: está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría: Amgevita está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

No se debe administrar Amgevita a pacientes con hipersensibilidad conocida a Amgevita o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Amgevita no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Amgevita antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Amgevita.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Amgevita deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Amgevita debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Amgevita en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del TNF.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos casos de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Amgevita, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (p. Ej., radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Amgevita. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aún si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) +.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Amgevita.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Amgevita, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Amgevita en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento.

La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Amgevita. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Amgevita deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. Ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Amgevita.

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioisimicosis, blastomycosis, aspergilosis, candidiasis y

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores de TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Amgevita y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado con casos de reciente aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Amgevita en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición.

Neoplasias

En las fases controladas de los ensayos clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control, más casos de neoplasias incluyendo linfomas.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente



incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación del riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada comparada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representan una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfomas de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante de azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6 mercaptopurina y adalimumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Amgevita.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos uva (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Amgevita.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador de TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (p. Ej., pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.



Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Amgevita e iniciarse la terapia apropiada.

La cubierta de la aguja de la jeringa contine cáucho natural (látex). Esto puede causar reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

Reacciones hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (p. Ej., trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de adalimumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (p. Ej., fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Amgevita.

Se debe aconsejar la discontinuación de la terapia con Amgevita en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de farmes biológicos o antagonistas del TNF:

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra, otros antagonistas del TNF y etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, se pueden presentar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros farmes biológicos (p. Ej., anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó 64 pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, y cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (nk, por sus siglas en inglés), monocitos, macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado a 226 pacientes adultos con artritis reumatoide con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo.

Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebos logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.



Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Amgevita.

Los pacientes que se tratan con Amgevita pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Amgevita en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los debe vigilar cuidadosamente.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Amgevita puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Amgevita, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 10,3% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2,2% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Reacciones adversas
- Interacciones
- Información para prescribir versión 2 de noviembre de 2019, allegada mediante radicado No. 20191234634
- Inserto versión 2 de noviembre de 2019, allegado mediante radicado No. 20191234634

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:
Indicaciones Terapéuticas

Adultos

Artritis reumatoide (AR): AMGEVITA está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica: AMGEVITA está indicado en la inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Espondilitis anquilosante (EA):

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA): AMGEVITA está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES.

Psoriasis: AMGEVITA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Enfermedad de Crohn: AMGEVITA está indicado en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: AMGEVITA está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa (HS): AMGEVITA está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis: AMGEVITA está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis idiopática juvenil - Artritis idiopática juvenil poliarticular: AMGEVITA está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. AMGEVITA puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Crohn pediátrico: AMGEVITA está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría: Amgevita está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad, que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Artritis relacionada con entesitis: AMGEVITA está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Nueva dosificación/ grupo etario:
Posología y Forma de Administración

El tratamiento con AMGEVITA debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para AMGEVITA. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse AMGEVITA si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

Durante el tratamiento con AMGEVITA, se deben optimizar otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento con AMGEVITA.

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con AMGEVITA. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab semanal u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles de adalimumab sugieren que la respuesta clínica normalmente se alcanza dentro de las 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento se debe reconsiderar en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario la interrupción del tratamiento, p. ej., antes de una cirugía o si se produce una infección grave.

Cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con AMGEVITA tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se debe obtener una respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis

La posología recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento tras 16 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con 40 mg u 80 mg cada dos semanas se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis. Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

Hidradenitis supurativa

La posología recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con AMGEVITA. Durante el tratamiento con AMGEVITA se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de HS.

La continuación del tratamiento tras 12 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan presentado mejoría en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir AMGEVITA 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento a largo plazo.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación inicial recomendado de AMGEVITA para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con AMGEVITA y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede readministrar AMGEVITA. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Los corticosteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis de AMGEVITA 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. El tratamiento continuado debe ser cuidadosamente reconsiderado en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Colitis ulcerativa

La dosis de inducción recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con colitis ulcerativa de moderada a grave es de 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrada mediante 2 inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Los corticosteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento en la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

La respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con AMGEVITA no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con adalimumab en monoterapia. El tratamiento con AMGEVITA se puede iniciar en combinación con corticosteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticosteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con AMGEVITA.

Se recomienda una evaluación anual del beneficio y riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática
Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 1). AMGEVITA se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 1. Dosis de AMGEVITA para Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Peso del Paciente	Pauta Posológica
10 kg hasta < 30 kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

La respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

No hay un uso relevante de adalimumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de 6 años se basa en el peso corporal (tabla 2). AMGEVITA se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 2. Dosis de AMGEVITA para Pacientes con Artritis Asociada a Entesitis

Peso del Paciente	Pauta Posológica
15 kg hasta < 30 kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

Psoriasis pediátrica en placa

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con psoriasis pediátrica en placas desde los 4 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 3). AMGEVITA se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 3. Dosis de AMGEVITA para Pacientes Pediátricos con Psoriasis en Placa

Peso del Paciente	Pauta Posológica
15 kg hasta < 30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial
≥ 30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar de forma cuidadosa en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

En el caso de que esté indicado el retratamiento con AMGEVITA, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas ha sido evaluada durante una media de 13 meses.

No existe una recomendación de uso específica para adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 4). AMGEVITA se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 4. Dosis de AMGEVITA para Pacientes Pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de Mantenimiento empezando en la Semana 4
< 40 kg	40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg cada dos semanas
≥ 40 kg	80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg cada dos semanas

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento de la dosis:

- < 40 kg: 20 mg cada semana



- ≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado debe ser cuidadosamente reconsiderado en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años para esta indicación.

Forma de administración

AMGEVITA se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones completas para su uso se describen en el inserto.

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones

No se debe administrar AMGEVITA a pacientes con hipersensibilidad conocida a adalimumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con AMGEVITA no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con AMGEVITA antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con AMGEVITA.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con AMGEVITA deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de AMGEVITA debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de AMGEVITA en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos casos de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con AMGEVITA, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (p. ej., radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con AMGEVITA. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aún si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) +.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con AMGEVITA.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con AMGEVITA. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben AMGEVITA deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.



Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con AMGEVITA.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioisimicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores de TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de AMGEVITA y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado con casos de reciente aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



deben tener precaución en considerar el uso de AMGEVITA en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de AMGEVITA debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica debe ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con AMGEVITA para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

En las fases controladas de los ensayos clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control, más casos de neoplasias incluyendo linfomas.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación del riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada comparada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representan una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfomas de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante de azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y adalimumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con AMGEVITA.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con AMGEVITA.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador de TNF.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (p. ej., pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de AMGEVITA e iniciarse la terapia apropiada.

El capuchón de la aguja del autoinyector prellenado está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de adalimumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben AMGEVITA. Se debe aconsejar la discontinuación de la terapia con AMGEVITA en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Administración Concomitante de FARMES Biológicos o Antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra, otros antagonistas del TNF y etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, se pueden presentar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, y cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.



Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado a 226 pacientes adultos con artritis reumatoide con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebos logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con AMGEVITA.

Los pacientes que se tratan con AMGEVITA pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar AMGEVITA en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los debe vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con AMGEVITA puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con AMGEVITA, la terapia debe discontinuarse.

Uso Geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9,4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2,0% era de 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Embarazo y Lactancia

Embarazo

Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad perinatal embrio-fetal en monos *cynomolgus* a dosis hasta de 100 mg/kg (373 veces el área bajo la curva (ABC) humano) cuando se administraron 40 mg por vía subcutánea (SC), el cual no evidenció daño fetal asociado con adalimumab.

En un estudio prospectivo de registro de exposición durante el embarazo, 257 mujeres con AR (artritis reumatoidea) o CD (por sus siglas en inglés, enfermedad de Crohn), fueron tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR (artritis reumatoidea) o CD (enfermedad de Crohn) no tratadas con adalimumab fueron enroladas.

No se presentaron diferencias significativas en las tasas generales del criterio de valoración primario del estudio o defectos de nacimiento mayores (Odds Ratio ajustado 0,84%, intervalo de confianza (CI) 0,34, 2,05) así como para los criterios de valoración secundarios del estudio los cuales incluyeron defectos de nacimiento menores, aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer e infecciones serias u oportunistas.

No se reportaron mortinatalidad o neoplasias. Este estudio no puede descartar de manera confiable si existe una asociación entre adalimumab y los defectos congénitos mayores debido a las limitaciones metodológicas del registro, incluido el tamaño pequeño de la muestra, la naturaleza voluntaria del estudio y el diseño no aleatorizado. Adicionalmente, la información de vigilancia post mercadeo no establece la presencia de riesgos asociados al medicamento.

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto

No se conocen los efectos de adalimumab en el trabajo de parto o parto.

Madres en periodo de lactancia

Información limitada incluida en literatura publicada, indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0,1% a 1% del nivel de suero materno.

Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas G ingeridas por vía oral, efectos sistémicos del adalimumab sobre un infante en lactancia materna son improbables.

Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deberían ser considerados junto con la necesidad clínica de adalimumab de la madre, así como cualquier potencial efecto adverso sobre el lactante, de adalimumab o desde las condiciones subyacentes de la madre.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante, y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los datos están basados en ensayos pivotaes controlados que abarcaron 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue 5,9% para los pacientes tratados con adalimumab y 5,4% para el grupo control.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.

Se han notificado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del *TNF*, como AMGEVITA, afectan al sistema inmune, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

Se han notificado también en asociación con el uso de adalimumab infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización y se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia en la tabla 5: 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 $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones. En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.7, aparece un asterisco (*) en la columna Clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Tabla 5. Reacciones Adversas

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), Infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), Infección de oídos, Infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), Infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), Infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), Infecciones fúngicas, Infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), Infecciones bacterianas, Infecciones oculares, Diverticulitis ¹⁾
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) *	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), Neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, Neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), Melanoma**
	Raras	Leucemia ¹⁾
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ , Carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, Trombocitopenia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmunológico*	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
	Frecuentes	Hipersensibilidad, Alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Sarcoidosis ⁽¹⁾ , Vasculitis
	Raras	Anafilaxia ⁽¹⁾
	Muy frecuentes	Incremento de lípidos
Trastornos del sistema nervioso*	Frecuentes	Hipopotasemia, Incremento de ácido úrico, Sodio plasmático anormal, Hipocalcemia, Hiperglucemia, Hipofosfatemia, Deshidratación
	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión), Ansiedad, Insomnio
	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), Migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ⁽¹⁾ , Temblor, Neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ⁽¹⁾
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Alteración visual, Conjuntivitis, Blefaritis, Hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
	Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos*	Poco frecuentes	Sordera, Tinnitus
	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ⁽¹⁾ , Arritmia, Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos vasculares	Raras	Paro cardíaco
	Frecuentes	Hipertensión, Rubor, Hematomas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Poco Frecuentes	Aneurisma aórtico, Oclusión vascular arterial, Tromboflebitis
	Frecuentes	Asma, Disnea, Tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar ⁽¹⁾ , Enfermedad pulmonar intersticial, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Neumonitis, Efusión pleural ⁽¹⁾
	Raras	Fibrosis pulmonar ⁽¹⁾ .
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, Náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, Dispepsia, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, Disfagia, Edema facial
	Raras	Perforación intestinal ⁽¹⁾
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas
	Poco frecuentes	Colecistitis y coleditis, Esteatosis hepática, Incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, Reactivación de la hepatitis B ⁽¹⁾ Hepatitis autoinmune ⁽¹⁾
	No conocida	Fallo hepático ⁽¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa)
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmo plantar) ⁽¹⁾ , Urticaria, Moretones (incluyendo púrpura), Dermatitis (incluyendo eccema), Onicoclasia, Hiperhidrosis, Alopecia ⁽¹⁾ , Prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, Cicatrices
	Raras	Eritema multiforme ⁽¹⁾ , Síndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾ , Angioedema ⁽¹⁾ , Vasculitis cutánea ⁽¹⁾ Reacción liquenoide en la piel ⁽¹⁾
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ⁽¹⁾

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis, Lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome similar al lupus ¹⁾
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, Hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, Edema, Pirexia ¹⁾
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), Presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), Incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

* se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.7

** incluyendo los estudios de extensión abierta

¹⁾ incluyendo los datos de notificaciones espontáneas

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con HS en tratamiento semanal con adalimumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis en tratamiento con adalimumab en semanas alternas fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2% de los pacientes tratados con placebo



o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidiomycosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa crónica.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4; 10,5) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4; 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con adalimumab fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0; 13,0) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3; 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4; 5,4) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) en los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos de adalimumab y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia postcomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1.000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 pacientes tratados/año, respectivamente.

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de $ALT \geq 3 \times SLN$ en un 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de $ALT \geq 3 \times SLN$ en un 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3% de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la $ALT \geq 3 \times SLN$ en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a < 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de $ALT \geq 3 \times SLN$ en un 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosificación ajustados por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se observaron aumentos de la $ALT \geq 3 \times SLN$ sobre el límite normal en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes inicialmente.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT $\geq 3 \times$ SLN en un 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8% de los pacientes del grupo control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en los ensayos clínicos fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT $\geq 3 \times$ SLN en un 0,3% de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6% de los pacientes del grupo control, en pacientes con hidradenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En los ensayos clínicos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT $\geq 3 \times$ SLN en un 2,4% de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4% en los pacientes control.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que han recibido adalimumab, se han notificado además casos de fallo hepático, así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como hepatitis, incluida la hepatitis autoinmune, en el periodo de postcomercialización.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

Nuevas interacciones:

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso como monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab.

La administración conjunta de adalimumab y anakinra no está recomendada.

La administración conjunta de adalimumab y abatacept no está recomendada.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Reacciones adversas
- Interacciones
- Información para prescribir versión 2 de noviembre de 2019, allegada mediante radicado No. 20191234634
- Inserto versión 2 de noviembre de 2019, allegado mediante radicado No. 20191234634

**Nuevas indicaciones:
Indicaciones Terapéuticas**

Adultos

Artritis reumatoide (AR): AMGEVITA está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica: AMGEVITA está indicado en la inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Espondilitis anquilosante (EA):

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA): AMGEVITA está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES.

Psoriasis: AMGEVITA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Enfermedad de Crohn: AMGEVITA está indicado en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: AMGEVITA está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa (HS): AMGEVITA está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveitis: AMGEVITA está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pediatría

Artritis idiopática juvenil - Artritis idiopática juvenil poliarticular: AMGEVITA está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. AMGEVITA puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Crohn pediátrico: AMGEVITA está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría: Amgevita está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad, que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Artritis relacionada con entesitis: AMGEVITA está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

**Nueva dosificación/ grupo etario:
Posología y Forma de Administración**

El tratamiento con AMGEVITA debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para AMGEVITA. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse AMGEVITA si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

Durante el tratamiento con AMGEVITA, se deben optimizar otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento con AMGEVITA.

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con AMGEVITA. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab semanal u 80 mg cada dos semanas.



Los datos disponibles de adalimumab sugieren que la respuesta clínica normalmente se alcanza dentro de las 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento se debe reconsiderar en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario la interrupción del tratamiento, p. ej., antes de una cirugía o si se produce una infección grave.

Cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con AMGEVITA tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se debe obtener una respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis

La posología recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento tras 16 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con 40 mg u 80 mg cada dos semanas se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis. Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

Hidradenitis supurativa

La posología recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con AMGEVITA. Durante el tratamiento con AMGEVITA se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de HS.

La continuación del tratamiento tras 12 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan presentado mejoría en este periodo de tiempo.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir AMGEVITA 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento a largo plazo.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación inicial recomendado de AMGEVITA para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con AMGEVITA y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede readministrar AMGEVITA. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Los corticosteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis de AMGEVITA 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. El tratamiento continuado debe ser cuidadosamente reconsiderado en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Colitis ulcerativa

La dosis de inducción recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con colitis ulcerativa de moderada a grave es de 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrada mediante 2 inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Los corticosteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento en la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

La respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con AMGEVITA no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con adalimumab en monoterapia. El tratamiento con AMGEVITA se puede iniciar en combinación con corticosteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticosteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con AMGEVITA.

Se recomienda una evaluación anual del beneficio y riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática
Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 1). AMGEVITA se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 1. Dosis de AMGEVITA para Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Peso del Paciente	Pauta Posológica
10 kg hasta < 30 kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

La respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

No hay un uso relevante de adalimumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de 6 años se basa en el peso corporal (tabla 2). AMGEVITA se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 2. Dosis de AMGEVITA para Pacientes con Artritis Asociada a Entesitis

Peso del Paciente	Pauta Posológica
15 kg hasta < 30 kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

Psoriasis pediátrica en placa

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con psoriasis pediátrica en placas desde los 4 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 3). AMGEVITA se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 3. Dosis de AMGEVITA para Pacientes Pediátricos con Psoriasis en Placa

Peso del Paciente	Pauta Posológica
15 kg hasta < 30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial
≥ 30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar de forma cuidadosa en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

En el caso de que esté indicado el retratamiento con AMGEVITA, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas ha sido evaluada durante una media de 13 meses.

No existe una recomendación de uso específica para adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 años de edad se basa en se basa en el peso corporal (tabla 4). AMGEVITA se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 4. Dosis de AMGEVITA para Pacientes Pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de Mantenimiento empezando en la Semana 4
< 40 kg	• 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg cada dos semanas
≥ 40 kg	• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: • 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg cada dos semanas

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento de la dosis:

- < 40 kg: 20 mg cada semana
- ≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado debe ser cuidadosamente reconsiderado en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años para esta indicación.

Forma de administración

AMGEVITA se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones completas para su uso se describen en el inserto.

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones

No se debe administrar AMGEVITA a pacientes con hipersensibilidad conocida a adalimumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:
Advertencias y precauciones especiales de uso

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.



Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con AMGEVITA no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con AMGEVITA antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con AMGEVITA.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con AMGEVITA deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de AMGEVITA debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de AMGEVITA en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos casos de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con AMGEVITA, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (p. ej., radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con AMGEVITA. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aún si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) +.



La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con AMGEVITA.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con AMGEVITA. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben AMGEVITA deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con AMGEVITA.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioisimicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores de TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de AMGEVITA y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado con casos de reciente aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de AMGEVITA en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de AMGEVITA debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con AMGEVITA para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

En las fases controladas de los ensayos clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control, más casos de neoplasias incluyendo linfomas.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación del riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada comparada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representan una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfomas de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante de azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y adalimumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con AMGEVITA.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con AMGEVITA.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador de TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (p. ej., pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias



Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de AMGEVITA e iniciarse la terapia apropiada.

El capuchón de la aguja del autoinyector prellenado está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de adalimumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben AMGEVITA. Se debe aconsejar la discontinuación de la terapia con AMGEVITA en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración Concomitante de FARMES Biológicos o Antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra, otros antagonistas del TNF y etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, se pueden presentar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, y cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado a 226 pacientes adultos con artritis reumatoide con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebos logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con AMGEVITA.

Los pacientes que se tratan con AMGEVITA pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar AMGEVITA en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los debe vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con AMGEVITA puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con AMGEVITA, la terapia debe discontinuarse.

Uso Geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9,4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2,0% era de 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad perinatal embrio-fetal en monos *cynomolgus* a dosis hasta de 100 mg/kg (373 veces el área bajo la curva (ABC) humano) cuando se administraron 40 mg por vía subcutánea (SC), el cual no evidenció daño fetal asociado con adalimumab.



En un estudio prospectivo de registro de exposición durante el embarazo, 257 mujeres con AR (artritis reumatoidea) o CD (por sus siglas en inglés, enfermedad de Crohn), fueron tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR (artritis reumatoidea) o CD (enfermedad de Crohn) no tratadas con adalimumab fueron enroladas.

No se presentaron diferencias significativas en las tasas generales del criterio de valoración primario del estudio o defectos de nacimiento mayores (Odds Ratio ajustado 0,84%, intervalo de confianza (CI) 0,34, 2,05) así como para los criterios de valoración secundarios del estudio los cuales incluyeron defectos de nacimiento menores, aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer e infecciones serias u oportunistas.

No se reportaron mortinatalidad o neoplasias. Este estudio no puede descartar de manera confiable si existe una asociación entre adalimumab y los defectos congénitos mayores debido a las limitaciones metodológicas del registro, incluido el tamaño pequeño de la muestra, la naturaleza voluntaria del estudio y el diseño no aleatorizado. Adicionalmente, la información de vigilancia post mercadeo no establece la presencia de riesgos asociados al medicamento.

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto

No se conocen los efectos de adalimumab en el trabajo de parto o parto.

Madres en periodo de lactancia

Información limitada incluida en literatura publicada, indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0,1% a 1% del nivel de suero materno.

Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas G ingeridas por vía oral, efectos sistémicos del adalimumab sobre un infante en lactancia materna son improbables.

Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deberían ser considerados junto con la necesidad clínica de adalimumab de la madre, así como cualquier potencial efecto adverso sobre el lactante, de adalimumab o desde las condiciones subyacentes de la madre.

Nuevas reacciones adversas:
Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante, y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los datos están basados en ensayos pivotaes controlados que abarcaron 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue 5,9% para los pacientes tratados con adalimumab y 5,4% para el grupo control.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.

Se han notificado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del *TNF*, como AMGEVITA, afectan al sistema inmune, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

Se han notificado también en asociación con el uso de adalimumab infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización y se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia en la tabla 5: 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 $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones. En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.7, aparece un asterisco (*) en la columna Clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Tabla 5. Reacciones Adversas

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), Infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), Infección de oídos, Infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), Infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), Infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), Infecciones fúngicas, Infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), Infecciones bacterianas, Infecciones oculares, Diverticulitis ¹⁾
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) *	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), Neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, Neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), Melanoma**
	Raras	Leucemia ¹⁾
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ , Carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones Adversas
	Frecuentes	Leucocitosis, Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, Alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis ⁽¹⁾ , Vasculitis
	Raras	Anafilaxia ⁽¹⁾
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Incremento de lípidos
	Frecuentes	Hipopotasemia, Incremento de ácido úrico, Sodio plasmático anormal, Hipocalcemia, Hiperglucemia, Hipofosfatemia, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión), Ansiedad, Insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), Migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ⁽¹⁾ , Temblor, Neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ⁽¹⁾
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, Conjuntivitis, Blefaritis, Hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, Tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ⁽¹⁾ , Arritmia, Insuficiencia cardiaca congestiva
	Raras	Paro cardíaco

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, Rubor, Hematomas
	Poco Frecuentes	Aneurisma aórtico, Oclusión vascular arterial, Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, Disnea, Tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar ¹⁾ , Enfermedad pulmonar intersticial, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Neumonitis, Efusión pleural ¹⁾
	Raras	Fibrosis pulmonar ¹⁾ .
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, Náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, Dispepsia, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, Disfagia, Edema facial
	Raras	Perforación intestinal ¹⁾
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas
	Poco frecuentes	Colecistitis y coleditiasis, Esteatosis hepática, Incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, Reactivación de la hepatitis B ¹⁾ Hepatitis autoinmune ¹⁾
	No conocida	Fallo hepático ¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa)
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmo plantar) ¹⁾ , Urticaria, Moretones (incluyendo púrpura), Dermatitis (incluyendo eccema), Onicoclasia, Hiperhidrosis, Alopecia ¹⁾ , Prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, Cicatrices
	Raras	Eritema multiforme ¹⁾ , Síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , Angioedema ¹⁾ , Vasculitis cutánea ¹⁾ Reacción liquenoide en la piel ¹⁾

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones Adversas
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis, Lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome similar al lupus ¹⁾
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, Hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, Edema, Pirexia ¹⁾
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), Presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), Incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

** incluyendo los estudios de extensión abierta
2) incluyendo los datos de notificaciones espontáneas

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con HS en tratamiento semanal con adalimumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis en tratamiento con adalimumab en semanas alternas fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2% de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidiomycosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa crónica.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4; 10,5) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) en

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4; 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con adalimumab fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0; 13,0) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3; 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4; 5,4) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) en los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos de adalimumab y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia postcomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1.000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 pacientes tratados/año, respectivamente.

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de $ALT \geq 3 \times SLN$ en un 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de $ALT \geq 3 \times SLN$ en un 6,1% de los

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3% de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT $\geq 3 \times$ SLN en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a < 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT $\geq 3 \times$ SLN en un 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosificación ajustados por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se observaron aumentos de la ALT $\geq 3 \times$ SLN sobre el límite normal en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT $\geq 3 \times$ SLN en un 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8% de los pacientes del grupo control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en los ensayos clínicos fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT $\geq 3 \times$ SLN en un 0,3% de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6% de los pacientes del grupo control, en pacientes con hidradenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En los ensayos clínicos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT $\geq 3 \times$ SLN en un 2,4% de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4% en los pacientes control.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que han recibido adalimumab, se han notificado además casos de fallo hepático, así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como hepatitis, incluida la hepatitis autoinmune, en el periodo de postcomercialización.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

Nuevas interacciones:

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso como monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab.

La administración conjunta de adalimumab y anakinra no está recomendada.

La administración conjunta de adalimumab y abatacept no está recomendada.

**3.4.2.6 CYRAMZA® 100mg/10mL
CYRAMZA® 500mg/50mL**

Expediente : 20111011
Radicado : 20191247886
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:
Cada mL de solución contiene Ramucirumab 10 mg

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer gástrico

Cyramza, en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional (EF) de 0 o 1.

Carcinoma hepatocelular

Cyramza como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que tienen una alfa fetoproteína (AFP) de ≥ 400 ng / ml, después de terapia previa con sorafenib.

Contraindicaciones:

El uso del producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias

Hemorragia

Cyramza aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el estudio 1, la incidencia de sangrado grave fue del 3,4% para Cyramza y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado grave fue del 4,3% para Cyramza más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los estudios 1 y 2 no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINES); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con Cyramza que reciben AINES.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En el estudio 3, la incidencia de sangrado grave fue del 2,4% para Cyramza más docetaxel y del 2,3% para placebo más docetaxel. Pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con AINES u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral, fueron excluidos del estudio 3; por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes.

En el estudio 4, la incidencia de sangrado grave fue del 2,5% para Cyramza más FOLFIRI y del 1,7% para placebo más FOLFIRI.

Interrumpir en forma permanente Cyramza en pacientes que experimenten sangrado grave.
Eventos tromboembólicos arteriales

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ETAS) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia por cáncer gástrico en el estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en pacientes que experimenten un ETA grave.

Hipertensión

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían Cyramza. En el estudio 1 la incidencia fue del 8% en pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia en comparación con el 3% para placebo ya para las poblaciones combinadas en reach-2 y reach (AFP ≥ 400 ng / ml), la incidencia fue del 13% para Cyramza como monoterapia en comparación con el 4% para placebo. La incidencia fue del 15% en pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel en comparación con el 3% para placebo más paclitaxel; en los pacientes que recibieron Cyramza más docetaxel la incidencia fue del 6% en comparación con el 2% de placebo más docetaxel; y en los pacientes que recibieron Cyramza más FOLFIRI la incidencia fue del 11% en comparación con el 3% para placebo más FOLFIRI.

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyramza. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de Cyramza en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente Cyramza en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Reacciones relacionadas a la perfusión

Antes de la institución de las recomendaciones de pre medicación en los estudios clínicos de Cyramza, se observaron rrps en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves. La mayoría de las rrps en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de Cyramza. Los síntomas de RRPS incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de rrps en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente Cyramza en el caso de rrps de grado 3 o 4.

Perforaciones gastrointestinales

Cyramza es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. En el estudio 1, 2 de 236 pacientes (0,8%)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



quienes recibieron Cyramza como monoterapia tuvieron perforaciones gastrointestinales. En el estudio 2, la incidencia de perforación gastrointestinal también aumentó en pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron placebo más paclitaxel (0,3%). En el estudio 3 la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1% para Cyramza más docetaxel y 0,3% para placebo más docetaxel. En el estudio 4, la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1,7% para Cyramza más FOLFIRI y 0,6% para placebo más FOLFIRI. Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Deterioro de la cicatrización de heridas

El deterioro de la cicatrización de heridas puede producirse con anticuerpos que inhiben la vía de vegf. No se ha estudiado Cyramza en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza, un tratamiento antiangiogénico, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. Interrumpir el tratamiento con Cyramza en pacientes con deterioro de la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de Cyramza antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico para una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de Cyramza hasta que la herida cicatrice por completo.

Deterioro hepático

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o c que recibían Cyramza como monoterapia. Se debe utilizar Cyramza en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Según datos combinados de seguridad de REACH-2 y REACH, pacientes con CHC con cirrosis Child-Pugh a, la encefalopatía hepática fue mayor en los pacientes que recibieron Cyramza (4.7%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.9%)

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se ha informado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) con una tasa <0,1% en los estudios clínicos de Cyramza. Se deberá confirmar el diagnóstico de slpr mediante resonancia magnética nuclear (RMN) e interrumpir la administración de Cyramza en pacientes que desarrollen síntomas de slpr. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con slpr pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Proteinuria incluyendo síndrome nefrótico

En el estudio 4, la proteinuria grave ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI en comparación con pacientes que recibieron placebo más FOLFIRI. Se reportó proteinuria grave en el 3% de los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI (incluyendo 3 casos [0,6%] de síndrome nefrótico), en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria para el desarrollo de un empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Cyramza.

Suspender Cyramza para niveles de proteína urinaria de 2 o más gramos en 24 horas. Reiniciar Cyramza a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína urinaria retorne a menos de 2 gramos en 24 horas. Interrumpir en forma permanente Cyramza para niveles de



proteína urinaria mayores de 3 gramos en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

Disfunción tiroidea

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con Cyramza. En el estudio 4, la incidencia de hipotiroidismo reportado como un evento adverso fue de 2,6% en los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI y de 0,9% en los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el vegf y el receptor 2 del vegf (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Cyramza y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Resumen de riesgos

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No hay datos disponibles acerca del uso de Cyramza en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Los antecedentes de riesgo de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario para la población indicada son desconocidos. En la población general de los estados unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto.

Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del VEGFR2 causó muerte embriofetal y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y feto-placentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del



ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con Cyramza.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Mujeres

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben Cyramza y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza.

Infertilidad

Mujeres

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales Cyramza puede deteriorar la fertilidad.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cyramza en niños menores de 18 años. En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

Uso en ancianos

De los 563 pacientes tratados con Cyramza en dos estudios clínicos aleatorios de cáncer gástrico, el 36% tenía 65 años y más, mientras que el 7% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 1253 pacientes en el estudio 3, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron Cyramza más docetaxel en el estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36)

De los 529 pacientes que recibieron Cyramza más FOLFIRI en el estudio 4, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes

De los 316 pacientes que recibieron Cyramza en REACH-2 y REACH (pacientes con AFP ≥ 400 ng / ml), el 46% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. De los 197 pacientes tratados con Cyramza en REACH-2, el 48% tenía 65 años o más, mientras que el 19% tenía 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base del análisis farmacocinético poblacional.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $>$ LSN o bilirrubina total $>1,0$ - $1,5$ veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total $>1,5$ - $3,0$

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



veces Isn y cualquiera AST) sobre la base del análisis farmacocinético poblacional. Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron Cyramza como monoterapia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión CDS05JUN19 PTC v1.0 (04Dic19), allegada mediante radicado No. 20191247886

Nuevas indicaciones:

Cáncer Gástrico

CYRAMZA, en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (GEJ, por sus siglas en inglés) avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional (EF) de 0 o 1.

Carcinoma hepatocelular

CYRAMZA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) que tienen una alfa fetoproteína (AFP) ≥ 400 ng/ml, después de terapia previa con sorafenib.

Cáncer Pulmonar de Células No-Pequeñas

CYRAMZA, en combinación con erlotinib, esta indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no-pequeñas metastásico (NSCLC, por sus siglas en inglés) cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).

Nueva dosificación:

Posología y modo de administración

Pre medicación

-Antes de cada perfusión de CYRAMZA, pre medicar a todos los pacientes con un antihistamínico H1-intravenoso (por ej. clorhidrato de difenhidramina).

-Tambien pre medicar con un antihistaminico H1, dexametasona (o equivalente) y acetaminofén antes de cada perfusión de CYRAMZA a los pacientes que experimentaron una reacción relacionada a la perfusión de Grado 1 o 2.

Dosis recomendada

Cáncer Gástrico

La dosis recomendada de CYRAMZA, ya sea en monoterapia o combinado con paclitaxel semanalmente, es de 8 mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos. Si se tolera la primera perfusión, todas las perfusiones posteriores de CYRAMZA se pueden administrar durante 30 minutos. Continuar con la administración de CYRAMZA hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

- Cuando se administra combinado con paclitaxel, administrar CYRAMZA antes de la administración de paclitaxel.
- Consulte el prospecto (inserto) de paclitaxel para obtener información de dosis adicional.

Carcinoma Hepatocelular
La dosis recomendada de CYRAMZA es de 8mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos. Si se tolera la primera perfusión, todas las perfusiones posteriores de CYRAMZA se pueden administrar durante 30 minutos. Continuar con la administración de CYRAMZA hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de Pulmón de Células No-Pequeñas
La dosis recomendada de CYRAMZA es de 10mg/kg cada dos semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos. Si se tolera la primera perfusión, todas las perfusiones posteriores de CYRAMZA se pueden administrar durante 30 minutos. Continuar con la administración de CYRAMZA hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Consulte la información para prescribir de erlotinib para obtener información sobre la dosificación.

Modificaciones de dosis para CYRAMZA
Reduzca la dosis, suspenda la dosis, o discontinúe CYRAMZA para manejar las reacciones como se describe en la Tabla 5.

Tabla 5: Modificaciones de Dosis para CYRAMZA

Reacción Adversa	Gravedad ^a	Modificación de Dosis
Hemorragia	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente CYRAMZA
Perforación Gastrointestinal	Todos los Grados	Descontinuar permanentemente CYRAMZA
Complicaciones en la Cicatrización de Heridas	Todos los Grados	- Suspender CYRAMZA durante 28 días antes de la cirugía electiva. Reanudar no antes de 28 días después de la cirugía y de que la herida esté completamente cicatrizada. - Discontinuar CYRAMZA en caso de complicaciones en la cicatrización de heridas que requieren intervención médica.
Eventos Tromboembólicos Arteriales	Todos los Grados	Descontinuar permanentemente CYRAMZA
Hipertensión	Hipertensión grave	Suspender CYRAMZA hasta que se controle con tratamiento médico
	Hipertensión grave que no se puede controlarse con terapia antihipertensiva	Descontinuar permanentemente CYRAMZA
Reacciones Relacionadas a la Perfusión (IRR por sus siglas en inglés)	Grado 1 o 2 de IRR	Reducir la velocidad de la perfusión de CYRAMZA en 50%
	Grado 3 o 4 de IRR	Descontinuar permanentemente CYRAMZA
Proteinuria	Primera aparición de niveles	- Suspender CYRAMZA hasta que los

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

	aumentados de proteína en orina mayores o iguales a 2 g por 24 horas	niveles de proteína en orina sean inferiores a 2 g por 24 horas - Reanudar CYRAMZA a una dosis reducida: . Reduzca la dosis de 8 mg a 6 mg . Reduzca la dosis de 10 mg a 8 mg
	Reaparición de niveles aumentados de proteína en orina mayores a 2 g por 24 horas después de la reducción de dosis inicial	- Suspender CYRAMZA hasta que los niveles de proteína en orina sean inferiores a 2 g por 24 horas - Reanudar CYRAMZA a una dosis reducida: . Reduzca la dosis de 6 mg a 5 mg . Reduzca la dosis de 8 mg a 6 mg
	Niveles de proteína en orina mayores a 3 g por 24 horas o en el establecimiento de síndrome nefrótico	Descontinuar permanentemente CYRAMZA

^a Se utilizó de la versión 4.0 del National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) para la identificación de las reacciones adversas.

Preparación y Administración

Preparación

- Inspeccionar el contenido del vial para detectar la presencia de material particulado y descoloramiento. Descartar si se identifica la presencia de material particulado o descoloramiento.
- Calcular la dosis y el volumen requerido de CYRAMZA necesarios para preparar la solución para perfusión.
- Extraer el volumen requerido de CYRAMZA y luego diluir sólo con solución de cloruro de sodio inyectable al 0,9% en un envase para perfusión intravenosa hasta un volumen final de 250 mL. No usar soluciones que contengan dextrosa.
- NO AGITAR. Invertir suavemente el envase para asegurar un mezclado adecuado.
- NO diluir con otras soluciones ni infundir junto con otros electrolitos o medicamentos.
- NO CONGELAR. Conservar la solución diluida por no más de 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C o 4 horas a temperatura no mayor a 30°C.
- Descartar cualquier porción no utilizada de CYRAMZA.

Administración

- Inspeccionar visualmente la solución diluida para detectar la presencia de material particulado y descoloramiento antes de la administración. Descartar si se identifica material particulado o descoloramiento.
- No administrar CYRAMZA como push o bolo intravenoso.
- Administrar la perfusión de CYRAMZA diluida a través de la bomba de perfusión a través de una vía de perfusión por separado. Se recomienda el uso de un filtro de baja unión a proteínas de 0,22 micrones.
- Enjuagar la vía con solución de cloruro de sodio (0,9%) inyectable al final de la perfusión.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Hemorragia

CYRAMZA aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos de Grado ≥ 3 . En los seis estudios clínicos 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de hemorragia de todos los Grados fue del 13-55%. La incidencia de hemorragias de Grado 3-5 varió del 2-5%.

Los pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINES) fueron excluidos en el reclutamiento de RAINBOW; por lo tanto, se desconoce el riesgo de



hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con CYRAMZA que reciben AINES.

Los pacientes con NSCLC que recibían anticoagulación terapéutica o con evidencia de una gran invasión de las vías aéreas por cancer fueron excluidos de REVEL. Además, los pacientes con NSCLC con antecedentes recientes de hemoptisis macroscópica, los cuales reciban tratamiento crónico con AINES u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral, fueron excluidos del REVEL y RELAY; por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes.

Descontinuar permanentemente CYRAMZA en pacientes que experimenten sangrado grave (Grado 3 o 4).

Perforaciones Gastrointestinales

CYRAMZA puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. En los seis estudios 2137 pacientes con múltiples tipos de cancer tratados con CYRAMZA, la incidencia de perforaciones gastrointestinales de todos los Grados y de Grado 3-5 varió del < 1-2%.

Descontinuar permanentemente CYRAMZA en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Complicaciones en la Cicatrización de Heridas

Las complicaciones en la cicatrización de heridas pueden ocurrir en pacientes que reciben anticuerpos que inhiben la vía de VEGF. CYRAMZA, un agonista del VEGFR2, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. No se ha estudiado CYRAMZA en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Descontinuar CYRAMZA en caso de complicaciones en la cicatrización de heridas que requieran intervención médica.

Suspender la administración de CYRAMZA durante 28 días antes de la cirugía electiva. No administrar CYRAMZA durante al menos 28 días después de un procedimiento quirúrgico mayor y hasta que la herida este completamente cicatrizada. Descontinuar CYRAMZA en pacientes que desarrollan complicaciones en la cicatrización de heridas que requieren intervención médica.

Eventos Tromboembólicos Arteriales

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ATEs, por sus siglas en inglés) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos. En los seis estudios clínicos 2137 pacientes con múltiples tipos de cancer tratados con CYRAMZA, la incidencia de ATEs de todos los Grados fue del 1-3%. La incidencia de ATEs de Grado 3-5 fue del <1-2%.

Descontinuar permanentemente CYRAMZA en pacientes que experimenten un ATE.

Hipertensión

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían CYRAMZA. En los seis estudios clínicos 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de hipertensión de todos los Grados ocurrió entre 11 – 45%. La incidencia de hipertensión de Grado 3 – 5 varió entre 6 – 24%.

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con CYRAMZA. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.



Suspender la administración de CYRAMZA en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Descontinuar permanentemente CYRAMZA en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Reacciones Relacionadas a la Perfusión

Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo graves y potencialmente mortales, ocurrieron durante los ensayos clínicos de CYRAMZA. La mayoría de las IRRs en los estudios clínicos ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de CYRAMZA. Los síntomas de IRRs incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

En los seis estudios clínicos 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA en la que se recomendó o requirió pre medicación, la incidencia de IRR de todos los Grados ocurrió entre < 1 – 9%. La incidencia de IRR de Grado 3 – 5 fue del < 1%.

Pre medicar antes de cada perfusión de CYRAMZA. Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RRP's en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Reducir la velocidad de la perfusión en 50% para IRR de Grado 1 – 2. Descontinuar permanentemente CYRAMZA en el caso de IRRs de Grado 3 o 4.

Empeoramiento de la Insuficiencia Hepática Preexistente

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían CYRAMZA como monoterapia. Se debe utilizar CYRAMZA en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Según los datos de seguridad de REACH-2, en pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh A, la incidencia combinada de encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal fue mayor en los pacientes que recibieron CYRAMZA (6%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0%).

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible

Se ha informado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS, por sus siglas en inglés) con una tasa <0,1% de los 2137 pacientes inscritos en los seis estudios clínicos de CYRAMZA. Se deberá confirmar el diagnóstico de RPLS mediante imágenes de resonancia magnética y descontinuar permanentemente CYRAMZA en pacientes que desarrollen RPLS. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con RPLS pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Proteinuria Incluyendo Síndrome Nefrótico

En los seis estudios clínicos con 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de proteinuria de todos los Grados varió entre 3-34%.

La incidencia de proteinuria de Grado ≥ 3 (incluyendo 4 pacientes con síndrome nefrótico) varió de < 1 – 3%.

Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria. Si el resultado de la tira reactiva de orina es 2+ o mayor, realice una recolección de orina de 24 horas para la medición de proteínas. Suspender CYRAMZA para niveles de proteína en orina de 2g o más en 24 horas. Renaudar CYRAMZA a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína en orina retorne a menos de 2g en 24 horas. Descontinuar



permanentemente CYRAMZA para niveles de proteína en orina mayores de 3g en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

Disfunción Tiroidea

En los seis estudios clínicos con 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de hipotiroidismo de Grado 1-2 varió entre <1-3%; no se han notificado casos de hipotiroidismo de Grado 3-5.

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con CYRAMZA.

Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción, CYRAMZA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el VEGFR2 con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con CYRAMZA y durante al menos 3 meses después de la última dosis de CYRAMZA.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Sobre la base de su mecanismo de acción, CYRAMZA puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles acerca del uso de CYRAMZA en mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el VEGFR2 con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. En la población general de los Estados Unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente.

Datos en animales

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del VEGFR2 causó muerte embriofetal y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y feto-placentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, o sobre los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con CYRAMZA y durante 2 meses después de la última dosis.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pruebas de Embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con CYRAMZA®.

Anticoncepción

Sobre la base de su mecanismo de acción, CYRAMZA puede causar daño fetal si es administrado a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben CYRAMZA y durante al menos 3 meses después de la última dosis de CYRAMZA.

Infertilidad

Mujeres

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales CYRAMZA puede deteriorar la fertilidad.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CYRAMZA en pacientes pediátricos.

Datos de Toxicidad en Animales Jóvenes

En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

Uso Geriátrico

De los 563 pacientes tratados con CYRAMZA en REGARD y RAINBOW, 205 (36%) tenían 65 años y más, mientras que el 41 (7%) tenían 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 221 pacientes que recibieron CYRAMZA con erlotinib en RELAY, 119 (54%) tenían 65 años o más, mientras que 29 (13%) tenían 75 años o más. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

De los 1253 pacientes en REVEL, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron CYRAMZA más docetaxel en el Estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del Estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36).

De los 529 pacientes que recibieron CYRAMZA más FOLFIRI en RAISE, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

De los 197 pacientes tratados con CYRAMZA en REACH-2, 95 (48%) tenía 65 años o más, mientras que 37 (19%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] > LSN o bilirrubina total >1,0-1,5 veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total >1,5-3,0



veces LSN y cualquiera AST). Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron CYRAMZA como monoterapia

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas al fármaco se describen en mayor detalle en otras secciones del prospecto (inserto):

- Hemorragia.
- Perforación gastrointestinal.
- Complicaciones en la cicatrización de heridas.
- Eventos tromboembólicos arteriales.
- Hipertensión.
- Reacciones relacionadas a la perfusión.
- Empeoramiento de la insuficiencia hepática preexistente.
- Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible.
- Proteinuria Incluyendo Síndrome Nefrótico.
- Disfunción Tiroidea.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.⁰

Los datos descritos en la sección de Advertencias y Precauciones Especiales de Uso, reflejan la exposición a CYRAMZA en 2137 pacientes de seis estudios clínicos: REGARD, RAINBOW, RAISE, REVEL, REACH-2 y RELAY.

Cáncer Gástrico

La eficacia de CYRAMZA fue evaluada en RAINBOW (ver sección *Estudios Clínicos – Cáncer Gástrico*). Los pacientes de este estudio tenían cáncer gástrico localmente avanzado o metastásico (incluido adenocarcinoma de la GEJ) que previamente recibieron quimioterapia con compuestos de platino o con fluoropirimidina. Los pacientes tenían EF ECOG de 0 o 1. En el estudio se excluyeron a los pacientes que tenían hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, o que recibían tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día. RAINBOW excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior del valor normal (LSN).

CYRAMZA Administrado en Combinación con Paclitaxel (RAINBOW)

Los pacientes recibieron paclitaxel 80 mg/m² por vía intravenosa en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación ya sea de CYRAMZA 8 mg/kg o con placebo cada dos semanas. Los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con CYRAMZA recibieron una mediana de 9 dosis; la mediana de duración de la exposición fue de 18 semanas, y 93 pacientes (28% de 327) recibieron CYRAMZA durante por lo menos seis meses.

Las reacciones adversas graves más frecuentes en los pacientes que recibieron CYRAMZA en combinación con paclitaxel fueron neutropenia (3,7%) y neutropenia febril (2,4%); 19% de los pacientes tratados con CYRAMZA más paclitaxel recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción de alguno de los componentes de la combinación CYRAMZA más paclitaxel en el ≥2% de los pacientes en RAINBOW fueron neutropenia (4%) y trombocitopenia (3%).

Las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con CYRAMZA más paclitaxel con una tasa ≥ 30% y ≥ 2% mayor que con placebo en combinación con paclitaxel fueron fatiga/astenia, neutropenia, diarrea, y epistaxis. En la tabla 6 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas ocurridas en RAINBOW.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥5% de los pacientes con una diferencia ≥2% entre los grupos de tratamiento en RAINBOW

Reacciones Adversas	CYRAMZA® + Paclitaxel (N = 327)		Placebo + Paclitaxel (N = 329)	
	Todos los Grados (%)	≥ Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	≥ Grado 3 (%)
Generales				
Fatiga/Astenia	57	12	44	6
Edema periférico	25	2	14	1
Hematológicas				
Neutropenia ^a	54	41	31	19
Trombocitopenia	13	2	6	2
Gastrointestinales				
Diarrea	32	4	23	2
Estomatitis	20	1	7	1
Eventos hemorrágicos gastrointestinales ^{a,b}	10	4	6	2
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Epistaxis	31	0	7	0
Vasculares				
Hipertensión ^a	25	15	6	3
Renales y Urinarios				
Proteinuria ^a	17	1	6	0
Metabolismo y Nutrición				
Hipoalbuminemia	11	1	5	1

^a Neutropenia, eventos hemorrágicos gastrointestinales, hipertensión, proteinuria y hipoalbuminemia son terminos consolidados.

^b Incluye un evento fatal en el grupo de CYRAMZA.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en ≥1% y <5% de los pacientes tratados con CYRAMZA en combinación con paclitaxel fueron:

- Sepsis (3,1%) incluyendo 5 eventos fatales.
- Perforaciones gastrointestinales (1,2%) incluyendo 1 evento fatal.

Cáncer de Pulmón de Células No-Pequeñas

La seguridad de CYRAMZA se evaluó en RELAY. Los pacientes con NSCLC metastásico con mutación positiva de delección del EGFR exón 19 o exón 21 (L858R) no tuvieron tratamiento previo. Los pacientes tenían ECOG PS 0 o 1. RELAY excluyó a los pacientes con bilirrubina mayor que el ULN, metástasis del sistema nervioso central (SNC), enfermedad pulmonar intersticial (EPI) clínicamente activa, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, evidencia radiográfica de mayor invasión de vaso sanguíneo o encapsulación por cáncer o cavitación intratumoral, o hemoptisis macroscópica en los 2 meses anteriores. El estudio también excluyó a los pacientes que reciben agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) crónicos o terapia antiplaquetaria que no sea aspirina una vez al día.

Los pacientes recibieron CYRAMZA 10 mg/kg o placebo por vía intravenosa cada dos semanas en combinación con erlotinib 150mg por vía oral una vez al día. Los pacientes recibieron una mediana de 21 dosis (rango 1-69) de CYRAMZA; la mediana de duración de la exposición fue de 11 meses, y 90 (40.7% de 221) pacientes recibieron CYRAMZA durante al menos doce meses. Las reacciones adversas graves más comunes en pacientes que recibieron CYRAMZA con erlotinib fueron neumonía (3,2%), celulitis (1,8%) y neumotórax (1,8%).

La interrupción del tratamiento de todos los fármacos del estudio debido a reacciones adversas, se produjo en el 13% de los pacientes tratados con CYRAMZA con erlotinib, siendo el aumento de alanina aminotransferasa (1,4%) y paroniquia (1,4%) los más comunes. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la interrupción del tratamiento con CYRAMZA fueron proteinuria (8.6%) e hiperbilirrubinemia (5.9%).

Las reacciones adversas más comunes (todos los grados) reportadas en pacientes tratados con CYRAMZA con erlotinib con un rango de $\geq 30\%$ de los pacientes y $\geq 2\%$ mayor que el placebo con pacientes tratados con erlotinib, fueron: infecciones, hipertensión, estomatitis, proteinuria, alopecia y epistaxis. Las anormalidades de laboratorio más comunes $\geq 30\%$ y $\geq 2\%$ más altas que el placebo fueron aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, anemia, trombocitopenia y neutropenia. La Tabla 7 proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas y la Tabla 8 proporciona la incidencia y gravedad de las anomalías de laboratorio, en RELAY.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes con una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento en RELAY

Reacciones Adversas	CYRAMZA con erlotinib (N = 221)		Placebo con erlotinib (N = 225)	
	Todos los Grados (%)	$\geq$ Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	$\geq$ Grado 3 (%)
Infecciones e Infestaciones				
Infecciones ^{a,b}	81	17	76	7
Vasculares				
Hipertensión	45	24	12	5
Gastrointestinales				
Diarrea	70	7	71	1
Estomatitis	42	2	36	1
Eventos de Hemorragia Gastrointestinal ^c	10	1	3	<1
Sangrado Gingival	9	0	1	0
Renales y Urinarios				
Proteinuria ^c	34	3	8	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Alopecia ^d	34	N/A	20	N/A
Respiratorio, Torácico, Mediastínico				
Epistaxis	34	0	12	0
Eventos de Hemorragia Pulmonar ^{c,e}	7	< 1	2	< 1
General				
Edema Periférico	23	< 1	4	0
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	15	< 1	7	0

Abreviaciones: N/A = no aplica

^a Incluye todos los términos preferidos que forman parte de las infecciones e infestaciones de clasificación de órganos del sistema. Las infecciones más comunes ($\geq 1\%$) Grado ≥ 3 incluyen neumonía, celulitis, paroniquia, infección de la piel e infección del tracto urinario.

^b Incluye 3 eventos fatales en el brazo de CYRAMZA.

^c Eventos de hemorragia gastrointestinal, proteinuria, y eventos de hemorragia pulmonar son términos consolidados.

^d Grado ≥ 3 no existe en Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE, por sus siglas en inglés).

^e Incluye 1 evento fatal en el brazo de CYRAMZA.

Tabla 8: Empeoramiento de las Alteraciones de Laboratorio (todos los grados) desde lo Niveles Basales en $\geq 20\%$ en Pacientes que Recibieron CYRAMZA con una Diferencia de $\geq 2\%$ Entre los Grupos de Tratamiento en RELAY

Alteraciones de Laboratorio ^a	CYRAMZA con erlotinib ^a		Placebo con erlotinib ^a	
	Todos los Grados (%)	$\geq$ Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	$\geq$ Grado 3 (%)
Químicas				
Aumento de la Alanina Aminotransferasa	74	11	60	13
Aumento de la Aspartato Aminotransferasa	71	6	47	4
Aumento de la Fosfatasa Alcalina	25	<1	16	1
Hipocalemia	24	5	18	2
Hematológicas				
Anemia	42	5	25	2
Trombocitopenia	41	3	12	3
Neutropenia	33	7	21	4

^a El denominador utilizado para calcular la incidencia varió según el número de pacientes con una línea base y al menos una medición de laboratorio en estudio: pacientes tratados con CYRAMZA (rango 215-218 pacientes) y pacientes tratados con placebo (rango 224-225 pacientes).

Carcinoma hepatocelular

La eficacia de CYRAMZA fue evaluada en REACH-2 (ver sección *Estudios Clínicos – Carcinoma Hepatocelular*). Los pacientes tenían HCC con estadio B del BCLC ya no susceptibles a terapia loco regional, o estadio C del BCLC, Child-Pugh A, y niveles basales de AFP ≥ 400 ng/mL. Los pacientes tenían EF ECOG de 0 o 1. REACH-2 excluyó pacientes con ascitis clínicamente significativa, historia de encefalopatía hepática o actual, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de 28 días, bilirrubina $> 1,5$ veces el LSN, sangrado variceal severo en los 3 meses previos al tratamiento o con varices con alto riesgo de sangrado y que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día.

Los pacientes recibieron mediante perfusión intravenosa ya sea CYRAMZA 8 mg/kg o placebo cada 2 semanas. Los pacientes aleatorizados a el grupo de tratamiento con CYRAMZA recibieron una mediana de 6 dosis (rango 1 - 51); la mediana de la duración de la exposición fue de 12 semanas (rango de 2 – 107 semanas) y 48 (24% de 197) pacientes recibieron CYRAMZA durante al menos seis meses.

Las reacciones adversas graves más frecuentes con CYRAMZA fueron ascitis (3%) y neumonía (3%).

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en el 18% de pacientes en el grupo de tratamiento con CYRAMZA, siendo proteinuria la más frecuente (2%).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en $\geq 15\%$ pacientes tratados con CYRAMZA y $\geq 2\%$ mayor que con placebo fueron fatiga, edema periférico, hipertensión, dolor abdominal, disminución del apetito, proteinuria, náusea y ascitis. Las alteraciones de laboratorio más comunes $\geq 30\%$ y $\geq 2\%$ mayor que con placebo fueron trombocitopenia, hipoalbuminemia e hiponatremia. En la tabla 9 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas (CTCAE, versión 4.0) y en la tabla 10 se observa la incidencia y la intensidad de las alteraciones de laboratorio ocurridas en REACH-2.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento en REACH-2

Reacciones Adversas	CYRAMZA (N = 197)		Placebo (N = 95)	
	Todos los Grados (%)	≥ Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	≥ Grado 3 (%)
Generales				
Fatiga ^a	36	5	20	3
Edema periférico	25	2	14	0
Disminución del apetito	23	2	20	1
Insomnio	11	0	6	1
Pirexia	10	0	3	0
Vasculares				
Hipertensión ^a	25	13	13	5
Gastrointestinales				
Dolor abdominal ^a	25	2	16	2
Nausea	19	0	12	0
Ascitis ^b	18	4	7	1
Vómitos	10	0	7	0
Renales y Urinarios				
Proteinuria ^{a,c}	20	2	4	0
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	14	0	5	1
Respiratorio, Torácico, Mediastínico				
Epistaxis	14	< 1	3	0
Musculoesquelético				
Dolor de espalda	10	< 1	7	1

^a Fatiga, hipertensión, dolor abdominal y proteinuria son termos consolidados.

^b Incluye 1 evento fatal en el grupo de tratamiento de CYRAMZA.

^c Incluye 1 paciente con síndrome nefrótico en el grupo de tratamiento de CYRAMZA.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en ≥1% y <5% de los pacientes tratados con CYRAMZA en REACH-2 fueron:

- IRR (9%)
- Encefalopatía hepática (5%), incluyendo 1 evento fatal
- Síndrome hepatorrenal (2%), incluyendo 1 evento fatal

Tabla 10: Empeoramiento de las Alteraciones de Laboratorio (todos los grados) desde lo Niveles Basales en ≥ 15% en Pacientes que Recibieron CYRAMZA con una Diferencia de ≥ 2% Entre los Grupos de Tratamiento en REACH-2

Alteraciones de Laboratorio ^a	CYRAMZA [®] ^b		Placebo ^b	
	Todos los Grados (%)	≥ Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	≥ Grado 3 (%)
Hematológicas				
Trombocitopenia	46	8	15	1
Neutropenia	24	8	12	3
Químicas				
Hipoalbuminemia	33	< 1	16	0
Hiponatremia	32	16	25	5
Hipocalcemia	16	2	5	0

^a No se incluyeron las alteraciones de laboratorio si el porcentaje ≥ Grado 3 fuera menor que el grupo de tratamiento de placebo.

^b El denominador utilizado para calcular la incidencia varió de acuerdo con el número de pacientes con niveles basales y con al menos uno en la medición del estudio de laboratorio: grupo de pacientes tratados con CYRAMZA[®] (rango 179 – 193 pacientes) y grupo de pacientes tratados con placebo (rango 84 – 92 pacientes).



Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en el ensayo puede verse afectada por diversos factores que incluyen metodología del ensayo, manipulación de las muestras, momento de la toma de muestras, medicaciones concomitantes, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra CYRAMZA con las incidencias de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

En los estudios clínicos, 86/2890 (3,0%) de los pacientes tratados con CYRAMZA evaluados por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 14 de los 86 pacientes que fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento.

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de CYRAMZA. Debido a que tales reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

-Sangre y Sistema Linfático: Microangiopatía trombótica.

-Neoplasia benigna, maligna o no especificada: Hemangioma

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones clínicamente significativas en la exposición de ramucirumab o sus fármacos concomitantes en las combinaciones aprobadas, incluidos paclitaxel y erlotinib, en pacientes con tumores sólidos

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

- **Allegar datos más maduros de sobrevida global (OS), por cuanto los resultados de los estudios presentados son inmaduros.**
- **Explicar la discordancia entre las diferencias encontradas en PFS, que no se manifiestan en diferencias en ORR y cómo esta discordancia repercute en el análisis de PFS como subrogado de sobrevida global. La Sala considera que no es clara la correlación entre PFS y OS en cáncer de pulmón de células no-pequeñas avanzado como se evidenció en el estudio OPTIMAL (ZHOU 2011 y 2015).**

Llama la atención a la Sala que las diferencias en eventos adversos (neumonía, sangrado e incluso 6 muertes posiblemente asociada al medicamento) no se manifiesten en diferencias en las evaluaciones de calidad de vida, salvo la manifestada por el interesado (hemoptisis).

3.4.2.7 DARZALEX 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 20191080090 / 20191214470
Fecha : 31/10/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Contraindicación

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con Darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.

La mayoría (91%) de las IRRS ocurrió en la primera infusión. Siete por ciento de los pacientes tuvo una IRR en más de una infusión. Los síntomas incluyeron de manera predominante (>5%) congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náusea, y fueron de leves a moderados en gravedad. También se reportaron IRRS graves (4%) incluyendo broncoespasmo (1.3%), hipertensión (1.3%), hipoxia (0.6%).

Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de irrs antes del tratamiento con Darzalex. Interrumpa la infusión de Darzalex para las IRRS de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las IRRS según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión.

Para la prevención de las IRRS demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones. Adicionalmente, considere el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con Darzalex en el caso de IRRS que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (RBCs) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de coombs. La prueba indirecta positiva de coombs mediada por daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los RBCs puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de RH sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012144 emitido mediante Acta No. 12 de 2019, numeral 3.4.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20191214470
- Información para prescribir Versión Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20191214470

Nuevas indicaciones:

Información clínica

Indicaciones

Darzalex™ está indicado:

- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y administración

Vía intravenosa

Darzalex™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida, pomalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida o pomalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4):

Tabla 1: Esquema de dosificación de Darzalex™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con Darzalex™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4).

Tabla 2: Esquema de dosificación de Darzalex™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación de ciclos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con Darzalex™.

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4):

Tabla 3: Esquema de dosificación para Darzalex™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

¹ ^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con Darzalex™, ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de Darzalex™, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Darzalex™. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica. Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con Darzalex™, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI's a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de Darzalex™:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)
Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de Darzalex™. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de Darzalex™ (ver sección Estudios clínicos).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de Darzalex™ y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de Darzalex™ cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de Darzalex™ (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de Darzalex™.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de Darzalex™, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión.

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRI's importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de Darzalex™ no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se observaron diferencias generales en la seguridad o en la efectividad entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

No se consideran necesarios ajustes en las dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración
Darzalex™ es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración.

Después de la dilución, la infusión de Darzalex™ se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 4 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Tabla 4: Velocidad de infusión para la administración de Darzalex™ (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.



Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con Darzalex™.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de Darzalex™ y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de Darzalex™ como se describe a continuación.

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 4).
- Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 4). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar Darzalex™ de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con Darzalex™

Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ (16 mg/kg) en 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron Darzalex™ en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron Darzalex™ como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a < 1% para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 5. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

<u>Sistema de clasificación de órganos</u> <u>Reacciones adversas</u>	<u>DRd (N=364)</u>			<u>Rd (N=365)</u>		
	<u>Cualquier grado (%)</u>	<u>Grado 3 (%)</u>	<u>Grado 4 (%)</u>	<u>Cualquier grado (%)</u>	<u>Grado 3 (%)</u>	<u>Grado 4 (%)</u>
<u>Reacciones de infusión^a</u>	<u>41</u>	<u>2</u>	<u><1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>						
<u>Diarrea</u>	<u>57</u>	<u>7</u>	<u>0</u>	<u>46</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
<u>Estreñimiento</u>	<u>41</u>	<u>1</u>	<u><1</u>	<u>36</u>	<u><1</u>	<u>0</u>
<u>Náusea</u>	<u>32</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>23</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Vómito</u>	<u>17</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>12</u>	<u><1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</u>						
<u>Edema periférico^b</u>	<u>41</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>33</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Fatiga</u>	<u>40</u>	<u>8</u>	<u>0</u>	<u>28</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
<u>Dolor de espalda</u>	<u>34</u>	<u>3</u>	<u><1</u>	<u>26</u>	<u>3</u>	<u><1</u>
<u>Astenia</u>	<u>32</u>	<u>4</u>	<u>0</u>	<u>25</u>	<u>3</u>	<u><1</u>
<u>Pirexia</u>	<u>23</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>18</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Escalofríos</u>	<u>13</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>						
<u>Infección del tracto respiratorio superior^c</u>	<u>52</u>	<u>2</u>	<u><1</u>	<u>36</u>	<u>2</u>	<u><1</u>
<u>Bronquitis^d</u>	<u>29</u>	<u>3</u>	<u>0</u>	<u>21</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Neumonía^e</u>	<u>26</u>	<u>14</u>	<u>1</u>	<u>14</u>	<u>7</u>	<u>1</u>
<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>18</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>10</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos del metabolismo y la nutrición</u>						
<u>Disminución del apetito</u>	<u>22</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>15</u>	<u><1</u>	<u><1</u>
<u>Hiperglucemia</u>	<u>14</u>	<u>6</u>	<u>1</u>	<u>8</u>	<u>3</u>	<u>1</u>
<u>Hipocalcemia</u>	<u>14</u>	<u>1</u>	<u><1</u>	<u>9</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u>						
<u>Espasmos musculares</u>	<u>29</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>22</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>						
<u>Neuropatía sensorial periférica</u>	<u>24</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>15</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Dolor de cabeza</u>	<u>19</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>11</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Parestesia</u>	<u>16</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>8</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>						
<u>Disnea^f</u>	<u>32</u>	<u>3</u>	<u><1</u>	<u>20</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Tos^g</u>	<u>30</u>	<u><1</u>	<u>0</u>	<u>18</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos vasculares</u>						
<u>Hipertensión^h</u>	<u>13</u>	<u>6</u>	<u><1</u>	<u>7</u>	<u>4</u>	<u>0</u>

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones a la infusión* a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis del laboratorio hematológico fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 6: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio fase 3 controlado con activo (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 7: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0

Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP. Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 8: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd

Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

1

2

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

a

La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

b

Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*

Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 10: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a Darzalex™ para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 11: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardíacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

³ Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

⁴ ^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la **sección** Reacciones a la infusión a continuación

⁵ ^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la **siguiente** tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 12: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 13 reflejan la exposición a Darzalex™ y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 13: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

⁶ Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

⁷ ^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación

⁸ ^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 14: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con Darzalex™ a 16 mg/kg. La mediana de duración del tratamiento con Darzalex™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de ≥ 10% se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (≥ 20%) fueron RRI, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con Darzalex™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a < 1/10), poco común (≥ 1/1000 a < 1/100), rara (≥ 1/10000 a < 1/1000) y muy rara (< 1/10000).

Tabla 15: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de Darzalex™

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculo-esquelético		10	1*
Trastornos generales y	Fatiga	Muy Común	37	2*

condiciones en el sitio de la administración	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas ≥ 5%), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de Darzalex™, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con Darzalex™, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, DPd: 28%).

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%).

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones (1-4%) e infecciones fatales fueron poco frecuentes y equilibradas entre los regímenes conteniendo Darzalex™ y los grupos de control activo. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

Datos post-comercialización

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con Darzalex™ se incluyeron en la Tabla 16. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	≥ 1/10
Común	≥ 1/100 a <1/10
Poco común	≥1/1000 a <1/100
Raro	≥ 1/10000 a <1/1000
Muy raro	<1/10000, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 16, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 16: Reacciones adversas post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones Reactivación del virus de la hepatitis B	Raro

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de Darzalex™ sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)
Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotritol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación



Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos de la comisión revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. SAXENDA® 6mg/mL

Expediente : 20094683
Radicado : 20191226873
Fecha : 18/11/2019
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL de solución contiene Liraglutida 6 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m² o superior (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a <30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes mellitus.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase iv según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- tratados con otros productos para el manejo del peso,
- con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso,
- con insuficiencia renal severa,

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor del glp-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí solo no constituye un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de incidencia de colestiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes con placebo. El hecho de que la pérdida sustancial de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis y por lo tanto, la colestiasis, explica parcialmente la tasa superior de Saxenda®. La colestiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colestectomía. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la colestiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroidea

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes mellitus tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, como el bocio, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea.

Frecuencia cardíaca

En los estudios clínicos, se observó un aumento de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca debe monitorizarse con regularidad según la práctica clínica habitual. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración de los latidos en estado de reposo). Se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda® en los pacientes que experimenten un aumento constante, clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca en estado de reposo.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Saxenda® en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto a pacientes e Información para prescribir basado en CCDS V8 allegados mediante radicado No. 20191226873

Nueva posología:
Posología y método de Administración

Posología

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal (ver Tabla 1). Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Tabla 1. Programa de aumento escalonado de la dosis

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3,0 mg	

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

No se debe utilizar Saxenda® en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1.

Al iniciar Saxenda®, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia. Puede que sea necesario el auto-monitoreo de glucosa en sangre para ajustar la dosis de insulina o de secretagogos de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (= 65años de edad)

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes = 75 años de edad, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes (vea la sección Datos Farmacocinéticos)

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥30ml/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30ml/min). Actualmente Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (vea las secciones Datos Farmacocinéticos y Advertencias y precauciones de uso*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada terminal (vea las secciones *Datos Farmacocinéticos* y *Advertencias y precauciones de uso*).

Población pediátrica

Saxenda® no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos.

Método de administración

Saxenda® es solo para administración por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

Saxenda® se administra una vez al día a cualquier hora, independiente de las comidas. Debe inyectarse en el abdomen, muslo o parte superior del brazo. El sitio y hora de inyección puede cambiarse sin necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, es preferible que Saxenda® se inyecte aproximadamente a la misma hora del día, cuando se haya escogido la hora del día más conveniente.

Omisión de una dosis

Si se omite una dosis, el paciente debe administrar la dosis tan pronto como sea posible si han transcurrido menos de 12 horas desde la hora habitual de administración. Si han transcurrido más de 12 horas hasta la dosis siguiente, el paciente no debe administrarse la dosis, si no reanudar el régimen de una vez al día con la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis extra ni aumentar la dosis para compensar la dosis perdida. Para instrucciones adicionales sobre la administración, consulte la sección *Almacenamiento, manejo y otra información*.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes mellitus.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Saxenda en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- ☐ tratados con otros productos para el manejo del peso,
- ☐ con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso,
- ☐ con insuficiencia renal severa,
- ☐ con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes (consulte la sección *Posología*).

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor del GLP1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda.



Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí solo no constituye un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de incidencia de colestiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda que en los pacientes con placebo. El hecho de que la pérdida sustancial de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis y por lo tanto, la colestiasis, explica parcialmente la tasa superior de Saxenda®. La colestiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la colestiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroidea

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes mellitus tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, como el bocio, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea

Frecuencia cardíaca

En los estudios clínicos, se observó un aumento de la frecuencia cardíaca (vea la sección *Eficacia clínica y datos de seguridad*). La frecuencia cardíaca debe monitorizarse con regularidad según la práctica clínica habitual. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración de los latidos en estado de reposo). Se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda en los pacientes que experimenten un aumento constante, clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca en estado de reposo.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con insulina y/o sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de insulina y/o sulfonilurea.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

La seguridad de Saxenda® se evaluó en 5 estudios doble ciegos, controlados con placebo, que incluyeron a 5813 pacientes obesos o con sobrepeso con al menos una enfermedad concomitante relacionada con el peso. En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Saxenda® (consulte la Sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" a continuación).

Lista tabulada de las reacciones adversas

La Tabla 2 lista las reacciones adversas reportadas en los estudios controlados a largo plazo fase 2 y fase 3. Las reacciones adversas asociadas con Saxenda son listadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen

como: Muy frecuente (=1/10); frecuente (=1/100 a <1/10); poco frecuente (=1/1,000 a <1/100); rara (=1/10,000 a <1/1,000); muy rara (<1/10,000).

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 2 y fase 3

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipoglucemia*	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo** Disgeusia**		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	
Trastornos gastrointestinales	Náusea Vómito Diarrea Estreñimiento	Resequedad en la boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal	Pancreatitis***	
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***	Colecistitis***	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria	
Trastornos renales y urinarios				Falla renal aguda Insuficiencia renal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección Astenia** fatiga**	Malestar**	
Investigaciones		Aumento de lipasa Aumento de amilasa		

*Hipoglucemia (basada en los síntomas auto-reportados por los pacientes, no confirmada mediante medición

de la glucosa en sangre) reportada en los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio. Consulte la sección ‘Descripción de reacciones adversas esperadas’ para mayor información.

**Observada principalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento.

***Consulte la sección Advertencias y precauciones de uso*

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2

En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Saxenda® y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.



Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina

En un estudio clínico de pacientes con sobrepeso u obesos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio y hasta 2 ADO, 1.5 % de los pacientes tratados con Saxenda® refirieron hipoglucemia severa (que requirió asistencia de terceros). En este estudio, el 47.2 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 51.8 % de los pacientes tratados con un placebo refirieron hipoglucemia sintomática documentada (definida como un nivel de glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas). Entre los pacientes tratados concomitantemente con sulfonilurea, el 60.9 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 60.0 % de los pacientes tratados con placebo refirieron eventos documentados de hipoglucemia sintomática.

Reacciones gastrointestinales adversas

La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderados, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo. Los pacientes ≥ 65 años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30 ml/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Reacciones alérgicas

Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección en pacientes tratados con Saxenda®. Estas reacciones fueron normalmente leves y pasajeras y la mayoría desaparecieron durante el tratamiento continuo.

Taquicardia

En los estudios clínicos se reportó taquicardia en 0.6% de los pacientes tratados con Saxenda y en 0.1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Los eventos fueron aislados y la mayoría se resolvió durante el tratamiento continuo con Saxenda®.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto a pacientes e Información para prescribir basado en CCDS V8 allegados mediante radicado No. 20191226873

Nueva posología:
Posología y método de Administración

Posología

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal (ver Tabla 1). Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Tabla 1. Programa de aumento escalonado de la dosis

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3,0 mg	

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

No se debe utilizar Saxenda® en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1.

Al iniciar Saxenda®, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia. Puede que sea necesario el auto-monitoreo de glucosa en sangre para ajustar la dosis de insulina o de secretagogos de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (= 65años de edad)

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes = 75 años de edad, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥30ml/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30ml/min).



La salud
es de todos

Minsalud

Actualmente Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada terminal.

Población pediátrica

Saxenda® no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos.

Método de administración

Saxenda® es solo para administración por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

Saxenda® se administra una vez al día a cualquier hora, independiente de las comidas. Debe inyectarse en el abdomen, muslo o parte superior del brazo. El sitio y hora de inyección puede cambiarse sin necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, es preferible que Saxenda® se inyecte aproximadamente a la misma hora del día, cuando se haya escogido la hora del día más conveniente.

Omisión de una dosis

Si se omite una dosis, el paciente debe administrar la dosis tan pronto como sea posible si han transcurrido menos de 12 horas desde la hora habitual de administración. Si han transcurrido más de 12 horas hasta la dosis siguiente, el paciente no debe administrarse la dosis, si no reanudar el régimen de una vez al día con la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis extra ni aumentar la dosis para compensar la dosis perdida. Para instrucciones adicionales sobre la administración, consulte la sección *Almacenamiento, manejo y otra información*.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes mellitus.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Saxenda en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- ☐ tratados con otros productos para el manejo del peso,
- ☐ con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso,
- ☐ con insuficiencia renal severa,
- ☐ con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes.

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pancreatitis

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor del GLP1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda.

Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí solo no constituye un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de incidencia de coleditiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda que en los pacientes con placebo. El hecho de que la pérdida sustancial de peso puede aumentar el riesgo de coleditiasis y, por lo tanto, la coleditiasis, explica parcialmente la tasa superior de Saxenda®. La coleditiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la coleditiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroidea

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes mellitus tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, como el bocio, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea

Frecuencia cardíaca

En los estudios clínicos, se observó un aumento de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca debe monitorizarse con regularidad según la práctica clínica habitual. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración de los latidos en estado de reposo). Se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda en los pacientes que experimenten un aumento constante, clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca en estado de reposo.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con insulina y/o sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de insulina y/o sulfonilurea.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

La seguridad de Saxenda® se evaluó en 5 estudios doble ciegos, controlados con placebo, que incluyeron a 5813 pacientes obesos o con sobrepeso con al menos una enfermedad concomitante relacionada con el peso. En general, las reacciones

gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Saxenda®.

Lista tabulada de las reacciones adversas

La Tabla 2 lista las reacciones adversas reportadas en los estudios controlados a largo plazo fase 2 y fase 3. Las reacciones adversas asociadas con Saxenda son listadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: Muy frecuente (=1/10); frecuente (=1/100 a <1/10); poco frecuente (=1/1,000 a <1/100); rara (=1/10,000 a <1/1,000); muy rara (<1/10,000).

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 2 y fase 3

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipoglucemia*	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo** Disgeusia**		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	
Trastornos gastrointestinales	Náusea Vómito Diarrea Estreñimiento	Resequedad en la boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal	Pancreatitis***	
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***	Colecistitis***	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria	
Trastornos renales y urinarios				Falla renal aguda Insuficiencia renal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección Astenia** fatiga**	Malestar**	
Investigaciones		Aumento de lipasa Aumento de amilasa		

*Hipoglucemia (basada en los síntomas auto-reportados por los pacientes, no confirmada mediante medición de la glucosa en sangre) reportada en los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio. Consulte la sección ‘Descripción de reacciones adversas esperadas’ para mayor información.

**Observada principalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento.

***Consulte la sección Advertencias y precauciones de uso*

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2



En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Saxenda® y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina

En un estudio clínico de pacientes con sobrepeso u obesos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio y hasta 2 ADO, 1.5 % de los pacientes tratados con Saxenda® refirieron hipoglucemia severa (que requirió asistencia de terceros). En este estudio, el 47.2 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 51.8 % de los pacientes tratados con un placebo refirieron hipoglucemia sintomática documentada (definida como un nivel de glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas). Entre los pacientes tratados concomitantemente con sulfonilurea, el 60.9 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 60.0 % de los pacientes tratados con placebo refirieron eventos documentados de hipoglucemia sintomática.

Reacciones gastrointestinales adversas

La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderados, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo. Los pacientes ≥ 65 años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Reacciones alérgicas

Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección en pacientes tratados con Saxenda®. Estas reacciones fueron normalmente leves y pasajeras y la mayoría desaparecieron durante el tratamiento continuo.

Taquicardia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos se reportó taquicardia en 0.6% de los pacientes tratados con Saxenda y en 0.1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Los eventos fueron aislados y la mayoría se resolvió durante el tratamiento continuo con Saxenda®.

3.5.2. TRAZIMERA® 440mg POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20144826
Radicado : 20191234782
Fecha : 26/11/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada vial de 20 mL contiene Trastuzumab 440 mg

Forma farmacéutica: Polvo para Concentrado para Solución para Infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama

-cáncer de mama metastásico (CMM):

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobre expresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con cmm conreceptoreshormonales.

-Cáncer de mama precoz (CMP):

Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).
- después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- en combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores > 2 cm de diámetro.

-Cáncer gástrico avanzado:

Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) Está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Trazimera® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes. Disnea severa en reposo debido a complicaciones de neoplasia maligna avanzada o que requieren terapia con oxígeno suplementario.

Precauciones y advertencias:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El tratamiento con trazimera® debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos. Reacciones relacionadas con la infusión: tras la administración de la formulación I.V. De trazimera® se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI). La premedicación puede contribuir a reducir las RRI. RRI graves descritas tras la administración I.V. De trazimera® han sido: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. La interrupción de la infusión I.V. Puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión. Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente. Reacciones pulmonares: se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de trazimera®. Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar trazimera® a estos pacientes

Disfunción cardíaca: consideraciones generales: los pacientes tratados con trazimera® pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Episodios tales se han observado en pacientes tratados con trazimera® en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado.

El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, edad elevada) exige precaución especial. Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta por un plazo de 7 meses después de la suspensión del tratamiento. Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Trazimera® también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta por un plazo de 7 meses después de suspender la administración de trastuzumab. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes candidatos al tratamiento con Trazimera®, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiografía (ECG), ecocardiografía y/o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trazimera®. Si la FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Trazimera® y repetir la determinación de la fevi dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la fevi o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Trazimera®, salvo si se estima que los beneficios para el paciente

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sobrepasan a los riesgos. La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trazimera®. No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trazimera® en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con trazimera, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (IC). La retirada de Trazimera® debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos. En los estudios clínicos pivotaes, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trazimera® prosiguieron el tratamiento con Trazimera® sin nuevos efectos cardíacos. Carcinoma de mama metastásico (CMM): Trazimera® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con CMM. Carcinoma de mama temprano (CMT): en pacientes con CMT, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trazimera®. Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trazimera® o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI. Se excluyó de los estudios clínicos con Trazimera® como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos. Tratamiento adyuvante: Trazimera® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con cmt se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trazimera® se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando Trazimera® se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (>50 años), cifras basales de fevi bajas y en descenso (<55%), cifras de fevi bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, tratamiento con Trazimera® y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos.

En pacientes tratados con Trazimera® después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trazimera® y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: en pacientes con CMT aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trazimera® y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia. La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina). Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trazimera® como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



mayores de 65 años. Alcohol bencílico: cada vial de 440 mg de Trazimera® se reconstituye con 20 ml de BWFI, que contiene alcohol bencílico al 1.1% como conservante (no suministrado). En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, reconstituir con 20 ml de agua estéril para inyección (SWFI) sin conservante.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir IPP e inserto basado en CDSv4.0_04Sep2019 allegado mediante radicado 20191234782

Nueva posología:

Posología y método de administración

Posología

Cáncer de mama metastásico

Esquema cada tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Esquema semanal

La dosis de carga inicial recomendada de Trazimera® es de 4 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de Trazimera® es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648g, M77001), se administró paclitaxel o docetaxel el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab era bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En el estudio pivotal (BO16216), se administró trastuzumab y anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones en los tiempos relativos de trastuzumab y anastrozol en la administración.

Cáncer de mama precoz

Esquema cada tres semanas y semanal

Como régimen cada tres semanas, la dosis de carga inicial recomendada de Trazimera® es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Trazimera® en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como régimen semanal (dosis de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg por semana) de manera concomitante con paclitaxel, luego de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cáncer gástrico metastásico

Cronograma cada tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o cáncer gástrico metastásico (CGM) deben recibir tratamiento con Trazimera® hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento con Trazimera® durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda la prolongación del tratamiento en el CMP por más de un año.

Reducción de la dosis

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento durante periodos de mielosupresión reversible, inducida por quimioterapia, pero deben monitorearse cuidadosamente para detectar complicaciones de neutropenia durante este periodo. Consulte la etiqueta del producto de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de aromatasa para conocer la información sobre reducción o retrasos de dosis.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuye ≥ 10 puntos con respecto al periodo inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI en el plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no mejora, o ha disminuido aún más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con Trazimera®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente superan los riesgos. Todos estos pacientes deben derivarse a un cardiólogo para evaluación y seguimiento.

Dosis omitidas

Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera® durante una semana o menos, entonces se le debe administrar la dosis de mantenimiento usual (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg) lo antes posible. No esperar hasta el siguiente ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los cronogramas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera® por más de una semana, se debe administrar una repetición de la dosis de carga de Trazimera® durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada tres semanas: 8 mg/kg), lo antes posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Trazimera® (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg, respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los cronogramas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en pacientes ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron afectar la disposición de trastuzumab.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Población Pediátrica

No existe una administración relevante de Trazimera® en la población pediátrica.

Método de Administración

Se debe administrar la dosis de carga de Trazimera® como una infusión intravenosa de 90 minutos. No administrar pulso o bolo intravenoso. La administración de la infusión intravenosa de Trazimera® debe realizarla un profesional de la salud preparado para manejar la anafilaxia y se debe disponer de un kit de emergencias. Se debe observar a los pacientes durante un mínimo de seis horas después del inicio de la primera infusión y durante dos horas después del inicio de las infusiones posteriores, para controlar síntomas como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (consulte las secciones Precauciones Generales y Reacciones Adversas). La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden contribuir a controlar dichos síntomas. La infusión se puede reanudar cuando disminuyen los síntomas.

Si se toleró bien la dosis de carga inicial, las dosis posteriores se pueden administrar como una infusión de 30 minutos.

Consulte las instrucciones sobre la reconstitución de la formulación intravenosa de Trazimera® antes de la administración. .

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

El tratamiento con Trazimera® debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos (con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica) y debe administrarlo solamente un profesional de la salud.

El análisis de HER2 es obligatorio antes del inicio de la terapia.

La formulación intravenosa de Trazimera® no está prevista para la administración subcutánea y debe administrarse mediante una infusión intravenosa solamente.

A fin de evitar errores médicos, es importante verificar las etiquetas de los viales, para asegurarse de que el medicamento que se prepara y se administra sea Trazimera® (trastuzumab) y no Kadcyra (trastuzumab emtansine).

El análisis de HER2 se debe realizar en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación adecuada de los procedimientos de análisis.

Actualmente, no se dispone de datos de ensayos clínicos sobre la repetición de tratamiento de pacientes con exposición previa a Trazimera® como adyuvante.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y con la hipersensibilidad:

Se puede utilizar la premedicación para contribuir a reducir las RRI. RRI graves descritas tras la administración I.V. de Trazimera® han sido: disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquicardia, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. En caso de que se presente una reacción a la infusión, se debe interrumpir la misma o hacer más lento el ritmo de infusión y se

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



debe monitorear al paciente hasta la resolución de todos los síntomas observados (consulte la sección Posología y método de administración). La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión. La mayoría de estos eventos ocurren durante o dentro de las 2,5 horas desde el inicio de la primera infusión.

Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron una resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente. Por lo tanto, estos pacientes no deben tratarse con Trazimera®.

También se ha informado una mejoría inicial seguida de un deterioro clínico y de reacciones tardías con deterioro clínico rápido. Se han producido muertes en el plazo de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy pocas ocasiones, los pacientes han presentado la aparición de síntomas a causa de la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Se les debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de dicha aparición tardía y se les debe indicar que se contacten con su médico si se presentan dichos síntomas.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Trazimera®. Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe que están relacionados con esta, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Trazimera® a estos pacientes (consulte la sección Contraindicaciones). Se debe tener precaución ante la neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Trazimera® pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Episodios tales se han observado en pacientes tratados con Trazimera® en monoterapia o en combinación con taxanos (paclitaxel, docetaxel) después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorrubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, FEVI de <55%, edad elevada) exige precaución especial.

Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta por un plazo de 7 meses después de la suspensión del tratamiento, basado en el análisis farmacocinético poblacional de todos los

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



datos disponibles. Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Trazimera® también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta por un plazo de 7 meses después de suspender la administración de trastuzumab. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente.

Todos los pacientes candidatos al tratamiento con Trazimera® sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrolle disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trazimera®. Se debe realizar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio antes de decidir el tratamiento con Trazimera®.

Si la FEVI cae en 10 puntos o más del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Trazimera® y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, o si se desarrolla ICC sintomática, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Trazimera®, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos. Todos estos pacientes deben derivarse a un cardiólogo para que se les realice evaluación y seguimiento.

Se debe considerar la evaluación cardiológica formal en los pacientes sobre los cuales se tengan inquietudes cardiovasculares después de la selección en el periodo inicial. En todos los pacientes, se debe monitorear la función cardíaca durante el tratamiento (p. ej., cada 12 semanas). La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trazimera®.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trazimera® en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trazimera®, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (IC). La retirada de Trazimera® debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos.

En los estudios clínicos pivotaes, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de la angiotensina (BRA, por sus siglas en inglés) y un betabloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trazimera® prosiguieron el tratamiento con Trazimera® sin nuevos efectos cardíacos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar de manera simultánea, en combinación, en el escenario de CMM.

Las pacientes con CMM que hayan recibido previamente antraciclinas también tienen riesgo de disfunción cardíaca cuando reciben el tratamiento con trastuzumab, si bien el riesgo es menor que con la administración simultánea de trastuzumab y antraciclinas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cáncer de mama precoz (CMP)

En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trazimera®. Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trazimera® o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Trazimera® como tratamiento adyuvante y neoadyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, antecedente de ICC (NYHA II - IV) o ICC existente, FEVI <55%, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (apto los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos, por lo tanto, no se puede recomendar el tratamiento en dichos pacientes.

Tratamiento adyuvante

Trazimera® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trazimera® se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando Trazimera® se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.

Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (>50 años), cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%), cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, disminución en la FEVI de 10 a 15 puntos, tratamiento con Trazimera® y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos. En pacientes tratados con Trazimera® después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trazimera® y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m².

En uno de los 3 estudios pivotaes realizados con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo en la tasa acumulativa de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a quienes se les administró trastuzumab de manera simultánea con un taxano, luego del tratamiento con antraciclinas, el aumento fue hasta 2,37%, en comparación con aproximadamente el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina más ciclofosfamida seguida de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trazimera® y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia y solamente con regímenes de dosis bajas de antraciclina; la dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).



Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trazimera® como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de una quimioterapia citotóxica adicional se determina en función de los factores individuales.

La experiencia con la administración simultánea de trastuzumab y regímenes de dosis bajas de antraciclinas se encuentra limitada a dos ensayos (MO16432 y BO22227).

En el estudio pivotal MO16432, se administró trastuzumab por vía intravenosa y de manera simultánea con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos dedoxorrubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue baja en el grupo de trastuzumab (hasta un 1,7%).

En el estudio pivotal BO22227, trastuzumab fue administrado concurrentemente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de epirubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m²). En una mediana de seguimiento superior a 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca / insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0,3% en el brazo intravenoso de trastuzumab.

La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico: Cada vial de 440 mg de Trazimera® se reconstituye con 20 mL de BWFI, que contiene alcohol bencílico al 1,1% como conservante (no suministrado). En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, reconstituir con 20 mL de agua estéril para inyección (SWFI) sin conservante.

Método de Administración

Se debe administrar la dosis de carga de Trazimera® como una infusión intravenosa de 90 minutos. No administrar pulso o bolo intravenoso. La administración de la infusión intravenosa de Trazimera® debe realizarla un profesional de la salud preparado para manejar la anafilaxia y se debe disponer de un kit de emergencias. Se debe observar a los pacientes durante un mínimo de seis horas después del inicio de la primera infusión y durante dos horas después del inicio de las infusiones posteriores, para controlar síntomas como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (consulte la sección Reacciones Adversas). La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden contribuir a controlar dichos síntomas. La infusión se puede reanudar cuando disminuyen los síntomas.

Si se toleró bien la dosis de carga inicial, las dosis posteriores se pueden administrar como una infusión de 30 minutos.

Consulte las instrucciones sobre la reconstitución de la formulación intravenosa de Trazimera® antes de la administración.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Información para prescribir IPP e inserto basado en CDSv4.0_04Sep2019 allegado mediante radicado 20191234782**

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Nueva posología:

Posología y método de administración

Posología

Cáncer de mama metastásico

Esquema cada tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Esquema semanal

La dosis de carga inicial recomendada de Trazimera® es de 4 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de Trazimera® es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648g, M77001), se administró paclitaxel o docetaxel el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab era bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En el estudio pivotal (BO16216), se administró trastuzumab y anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones en los tiempos relativos de trastuzumab y anastrozol en la administración.

Cáncer de mama precoz

Esquema cada tres semanas y semanal

Como régimen cada tres semanas, la dosis de carga inicial recomendada de Trazimera® es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Trazimera® en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como régimen semanal (dosis de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg por semana) de manera concomitante con paclitaxel, luego de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico

Cronograma cada tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o cáncer gástrico metastásico (CGM) deben recibir tratamiento con Trazimera® hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMP deben

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



recibir tratamiento con Trazimera® durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda la prolongación del tratamiento en el CMP por más de un año.

Reducción de la dosis

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento durante periodos de mielosupresión reversible, inducida por quimioterapia, pero deben monitorearse cuidadosamente para detectar complicaciones de neutropenia durante este periodo. Consulte la etiqueta del producto de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de aromatasa para conocer la información sobre reducción o retrasos de dosis.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuye ≥ 10 puntos con respecto al periodo inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI en el plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no mejora, o ha disminuido aún más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con Trazimera®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente superan los riesgos. Todos estos pacientes deben derivarse a un cardiólogo para evaluación y seguimiento.

Dosis omitidas

Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera® durante una semana o menos, entonces se le debe administrar la dosis de mantenimiento usual (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg) lo antes posible. No esperar hasta el siguiente ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los cronogramas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera® por más de una semana, se debe administrar una repetición de la dosis de carga de Trazimera® durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada tres semanas: 8 mg/kg), lo antes posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Trazimera® (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg, respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los cronogramas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en pacientes ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron afectar la disposición de trastuzumab.

Población Pediátrica

No existe una administración relevante de Trazimera® en la población pediátrica.

Método de Administración

Se debe administrar la dosis de carga de Trazimera® como una infusión intravenosa de 90 minutos. No administrar pulso o bolo intravenoso. La administración de la infusión intravenosa de Trazimera® debe realizarla un profesional de la salud preparado para manejar la anafilaxia y se debe disponer de un kit de emergencias. Se debe observar a los pacientes durante un mínimo de seis horas después del inicio de la primera

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



infusión y durante dos horas después del inicio de las infusiones posteriores, para controlar síntomas como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión. La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden contribuir a controlar dichos síntomas. La infusión se puede reanudar cuando disminuyen los síntomas.

Si se toleró bien la dosis de carga inicial, las dosis posteriores se pueden administrar como una infusión de 30 minutos.

Consulte las instrucciones sobre la reconstitución de la formulación intravenosa de Trazimera® antes de la administración.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

El tratamiento con Trazimera® debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos (con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica) y debe administrarlo solamente un profesional de la salud.

El análisis de HER2 es obligatorio antes del inicio de la terapia.

La formulación intravenosa de Trazimera® no está prevista para la administración subcutánea y debe administrarse mediante una infusión intravenosa solamente.

A fin de evitar errores médicos, es importante verificar las etiquetas de los viales, para asegurarse de que el medicamento que se prepara y se administra sea Trazimera® (trastuzumab) y no Kadcyla (trastuzumab emtansine).

El análisis de HER2 se debe realizar en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación adecuada de los procedimientos de análisis.

Actualmente, no se dispone de datos de ensayos clínicos sobre la repetición de tratamiento de pacientes con exposición previa a Trazimera® como adyuvante.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y con la hipersensibilidad:

Se puede utilizar la premedicación para contribuir a reducir las RRI. RRI graves descritas tras la administración I.V. de Trazimera® han sido: disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquicardia, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. En caso de que se presente una reacción a la infusión, se debe interrumpir la misma o hacer más lento el ritmo de infusión y se debe monitorear al paciente hasta la resolución de todos los síntomas observados. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión. La mayoría de estos eventos ocurren durante o dentro de las 2,5 horas desde el inicio de la primera infusión.

Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron una resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Con medidas de apoyo como la

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente. Por lo tanto, estos pacientes no deben tratarse con Trazimera®.

También se ha informado una mejoría inicial seguida de un deterioro clínico y de reacciones tardías con deterioro clínico rápido. Se han producido muertes en el plazo de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy pocas ocasiones, los pacientes han presentado la aparición de síntomas a causa de la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Se les debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de dicha aparición tardía y se les debe indicar que se contacten con su médico si se presentan dichos síntomas.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Trazimera®. Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe que están relacionados con esta, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Trazimera® a estos pacientes. Se debe tener precaución ante la neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Trazimera® pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Episodios tales se han observado en pacientes tratados con Trazimera® en monoterapia o en combinación con taxanos (paclitaxel, docetaxel) después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorrubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, FEVI de <55%, edad elevada) exige precaución especial.

Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta por un plazo de 7 meses después de la suspensión del tratamiento, basado en el análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Trazimera® también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta por un plazo de 7 meses después de suspender la administración de trastuzumab. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente.



Todos los pacientes candidatos al tratamiento con Trazimera® sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrolle disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trazimera®. Se debe realizar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio antes de decidir el tratamiento con Trazimera®.

Si la FEVI cae en 10 puntos o más del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Trazimera® y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, o si se desarrolla ICC sintomática, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Trazimera®, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos. Todos estos pacientes deben derivarse a un cardiólogo para que se les realice evaluación y seguimiento.

Se debe considerar la evaluación cardiológica formal en los pacientes sobre los cuales se tengan inquietudes cardiovasculares después de la selección en el periodo inicial. En todos los pacientes, se debe monitorear la función cardíaca durante el tratamiento (p. ej., cada 12 semanas). La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trazimera®.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trazimera® en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trazimera®, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (IC). La retirada de Trazimera® debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos.

En los estudios clínicos pivotaes, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de la angiotensina (BRA, por sus siglas en inglés) y un betabloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trazimera® prosiguieron el tratamiento con Trazimera® sin nuevos efectos cardíacos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar de manera simultánea, en combinación, en el escenario de CMM.

Las pacientes con CMM que hayan recibido previamente antraciclinas también tienen riesgo de disfunción cardíaca cuando reciben el tratamiento con trastuzumab, si bien el riesgo es menor que con la administración simultánea de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama precoz (CMP)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trazimera®. Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trazimera® o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Trazimera® como tratamiento adyuvante y neoadyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, antecedente de ICC (NYHA II - IV) o ICC existente, FEVI <55%, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos, por lo tanto, no se puede recomendar el tratamiento en dichos pacientes.

Tratamiento adyuvante

Trazimera® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trazimera® se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando Trazimera® se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.

Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (>50 años), cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%), cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, disminución en la FEVI de 10 a 15 puntos, tratamiento con Trazimera® y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos. En pacientes tratados con Trazimera® después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trazimera® y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m².

En uno de los 3 estudios pivotaes realizados con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo en la tasa acumulativa de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a quienes se les administró trastuzumab de manera simultánea con un taxano, luego del tratamiento con antraciclinas, el aumento fue hasta 2,37%, en comparación con aproximadamente el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina más ciclofosfamida seguida de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trazimera® y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia y solamente con regímenes de dosis bajas de antraciclina; la dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).



Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trazimera® como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de una quimioterapia citotóxica adicional se determina en función de los factores individuales.

La experiencia con la administración simultánea de trastuzumab y regímenes de dosis bajas de antraciclinas se encuentra limitada a dos ensayos (MO16432 y BO22227).

En el estudio pivotal MO16432, se administró trastuzumab por vía intravenosa y de manera simultánea con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos dedoxorrubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue baja en el grupo de trastuzumab (hasta un 1,7%).

En el estudio pivotal BO22227, trastuzumab fue administrado concurrentemente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de epirubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m²). En una mediana de seguimiento superior a 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca / insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0,3% en el brazo intravenoso de trastuzumab.

La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico: Cada vial de 440 mg de Trazimera® se reconstituye con 20 mL de BWFI, que contiene alcohol bencílico al 1,1% como conservante (no suministrado). En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, reconstituir con 20 mL de agua estéril para inyección (SWFI) sin conservante.

Método de Administración

Se debe administrar la dosis de carga de Trazimera® como una infusión intravenosa de 90 minutos. No administrar pulso o bolo intravenoso. La administración de la infusión intravenosa de Trazimera® debe realizarla un profesional de la salud preparado para manejar la anafilaxia y se debe disponer de un kit de emergencias. Se debe observar a los pacientes durante un mínimo de seis horas después del inicio de la primera infusión y durante dos horas después del inicio de las infusiones posteriores, para controlar síntomas como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión. La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden contribuir a controlar dichos síntomas. La infusión se puede reanudar cuando disminuyen los síntomas.

Si se toleró bien la dosis de carga inicial, las dosis posteriores se pueden administrar como una infusión de 30 minutos.

Consulte las instrucciones sobre la reconstitución de la formulación intravenosa de Trazimera® antes de la administración.

3.5.3. GENOTROPIN 5.3 mg (16 U.I.) POLVO PARA INYECCIÓN GENOTROPIN 12 mg (36 U.I.) POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 228038 / 19972058
Radicado : 20191240481 / 20191240488
Fecha : 04/12/2019

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada mL de solución reconstituida contiene Somatropina 5.3 mg (16 UI)

Cada mL de solución reconstituida contiene Somatropina 12 mg (36 UI)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Terapia sustitutiva en la deficiencia de la hormona de crecimiento. Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o asociada con disgénesis gonadal (síndrome de Turner), desórdenes de crecimiento en niños en la prepubertad con insuficiencia renal crónica, terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento, indicado en niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (catch-up) de talla a los 2 años de edad. La somatropina también está indicada para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader Willi.

Contraindicaciones:

Expediente: 228038

No debe ser usado cuando exista alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con genotropin. Genotropin no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con genotropin a los pacientes con enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, al trauma múltiple accidental, o insuficiencia respiratoria aguda. La somatropina está contraindicada en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Expediente: 19972058

Contraindicaciones: no debe usarse cuando exista alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con genotropin®. Genotropin® no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con Genotropin® a los pacientes con una enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, el trauma múltiple accidental, o insuficiencia respiratoria aguda. Está contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi, con obesidad severa, portadores de deterioro respiratorio severo, en pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa. Administrar con precaución en pacientes diabéticos. Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva. La miositis es

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol. Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol. La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. De manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis. En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la malignidad. En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados. En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal. Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anomalía, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader-Willi. En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe discontinuar cuando se realiza un trasplante renal. Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial. La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas. El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

- Modificación de interacciones
- Inserto e información para prescribir basado en CDS v9.0 de 2019

Nueva dosificación:

Posología y método de administración.

Dosis y administración.

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipoatrofia.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosis para Pacientes Pediátricos

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	IU/kg de peso corporal	mg/m² superficie corporal	IU/m² superficie corporal
Deficiencia de la hormona del crecimiento	0.025– 0.035	0.07 – 0.10	0.7 – 1.0	2.1 – 3.0
Síndrome de Turner	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Insuficiencia renal crónica	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader-Willi	0.035	0.10	1.0	3.0
Tamaño pequeño para la edad gestacional	0.035– 0.067	0.10 – 0.20	1.0 – 2.0	3.0 – 6.0

Recomendaciones de Dosis para Pacientes Adultos con Deficiencia de la Hormona de Crecimiento.

En pacientes con GHD de inicio en adultos, comience con una dosis baja, 0,15 - 0,3 mg (0.45 a 0.90 UI) / día. La dosis debe aumentarse gradualmente según lo determinado por la concentración de IGF-I. La respuesta clínica y los efectos secundarios pueden guiar el ajuste gradual de la dosis. Se reconoce que hay pacientes con GHD que no normalizan los niveles de IGF-I a pesar de una buena respuesta clínica, y por lo tanto no requieren incremento de dosis. La dosis de mantenimiento rara vez supera los 1,0 mg por día. Las mujeres pueden requerir dosis más altas que hombres, con hombres que muestran una sensibilidad creciente a IGF-I a lo largo del tiempo. Esto significa que existe el riesgo de que las mujeres, especialmente las que toman reemplazo de estrógeno por vía oral reciben un tratamiento insuficiente, mientras que los hombres reciben un tratamiento excesivo. Por lo tanto, la exactitud de la dosis de hormona de crecimiento debe controlarse cada 6 meses. Como la producción de la hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, las necesidades de dosis son reducidas. En pacientes mayores de 60 años, la terapia debe comenzar con una dosis de 0.1 -0,2 mg por día y debe aumentarse lentamente según los requisitos del paciente individual. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva. La dosis de mantenimiento en estos pacientes rara vez supera los 0,5 mg por día.

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se debe usar cuando existe alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con somatropina. Somatropina no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con somatropina a los pacientes con enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismos múltiples por accidente, ni a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

Dos estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes adultos sin deficiencia de la hormona de crecimiento ($n = 522$) con las patologías descritas anteriormente, revelaron un importante aumento de la mortalidad (41.9% contra 19.3%) entre los pacientes tratados con Somatropina (dosis 5.3 u 8 mg/día (16 ó 24 IU)), comparado con los que recibían placebo. (véase sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso), en pacientes que están recibiendo somatropina como reemplazo de la hormona de crecimiento).

Genotropin se encuentra contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi con obesidad severa o portadores de deterioro respiratorio severo. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

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

Pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de uso.

Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva.

La miositis es un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol. Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus Tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus Tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina.

En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. De manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis.

La introducción del tratamiento con somatropina puede dar como resultado la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD-1) y la reducción de las concentraciones séricas de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, el hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente puede desenmascarse y puede requerirse un reemplazo de glucocorticoides. Además, los pacientes tratados con terapia de reemplazo de glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o estrés, luego del inicio del tratamiento con somatropina. (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Si una mujer que toma somatropina comienza la terapia con estrógenos orales, puede ser necesario aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de factor de crecimiento insulínico I (IGF-I) dentro del rango normal apropiado para la edad. Por el contrario, si una mujer con somatropina interrumpe el tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesario reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona de crecimiento y / o efectos secundarios (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la enfermedad.

En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados (Ver sección 4.8 Efectos indeseables).

En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anomalía, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader-Willi.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe descontinuar cuando se realiza un trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial (Ver sección 4.3 Contraindicaciones).

La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas.

El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos indeseables.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos tales como edema periférico, edema facial, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 2-7 muestran las reacciones adversas clasificadas según sistema de órganos y frecuencia para niños y adultos separadamente, usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada condición indicada.

Tabla 2: Estudios clínicos en niños con Deficiencia en la Hormona de Crecimiento

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a secreción inadecuada de la hormona del crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Infrecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)			Leucemia†			
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			Erupción** Prurito** Urticaria**			
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del	Reacción en el sitio de inyección§					Edema periférico* Edema facial*
Sitio de Administración						
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 3: Estudios clínicos en niños con Síndrome Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Turner

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*					Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración						Edema facial* Reacción en el sitio de inyección§
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 4: Estudios clínicos en niños con Insuficiencia Renal Crónica

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Insuficiencia Renal Crónica

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						Artralgia* Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico, Edema facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 5: Estudios clínicos en niños con PEG

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a nacer pequeños para su edad gestacional

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia*
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Rash** Urticaria**	Prurito*			Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

Tabla 6: Estudios clínicos en niños con SPW

Tratamiento a largo plazo y mejora en la composición corporal en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Prader-Willi

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna				
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Edema periférico*				Edema facial * Reacción en el sitio de inyección§
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 7: Estudios clínicos en adultos con DHC

Tratamiento de Reemplazo en Adultos con Deficiencia en la Hormona del Crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia*				Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*				
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*					Reacción en el sitio de inyección\$ Edema Facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

Se han reportado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños. Se ha reportado que la somatropina reduce niveles séricos de cortisol. Se desconoce el significado clínico.

Se han reportado raros casos de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

En la experiencia postcomercialización se han reportado raros casos de muerte repentina en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal.

Se han informado deslizamiento de la epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se han observado relaciones causales con la somatropina.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción.



El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los productos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) deben tener su terapia de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con glucocorticoides deben controlar su crecimiento cuidadosamente para evaluar el impacto potencial del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar el hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis bajas de reemplazo de glucocorticoides sean ineficaces (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso).

La administración de somatropina puede incrementar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P4503A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes, y ciclosporina).

Se desconoce el significado clínico de esta interacción potencial.

En mujeres que reciben reemplazo oral de estrógeno, se puede requerir una dosis más alta de hormona de crecimiento para lograr el objetivo del tratamiento (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso).

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto e información para prescribir basado en CDS v9.0 de 2019**

Nueva dosificación:

Posología y método de administración.

Dosis y administración.

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipoatrofia.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosis para Pacientes Pediátricos

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	IU/kg de peso corporal	mg/m² superficie corporal	IU/m² superficie corporal
Deficiencia de la hormona del crecimiento	0.025– 0.035	0.07 – 0.10	0.7 – 1.0	2.1 – 3.0
Síndrome de Turner	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Insuficiencia renal crónica	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader-Willi	0.035	0.10	1.0	3.0
Tamaño pequeño para la edad gestacional	0.035– 0.067	0.10 – 0.20	1.0 – 2.0	3.0 – 6.0

Recomendaciones de Dosis para Pacientes Adultos con Deficiencia de la Hormona de Crecimiento.

En pacientes con GHD de inicio en adultos, comience con una dosis baja, 0,15 - 0,3 mg (0.45 a 0.90 UI) / día. La dosis debe aumentarse gradualmente según lo determinado por la concentración de IGF-I. La respuesta clínica y los efectos secundarios pueden guiar el ajuste gradual de la dosis. Se reconoce que hay pacientes con GHD que no normalizan los niveles de IGF-I a pesar de una buena respuesta clínica, y por lo tanto no requieren incremento de dosis. La dosis de mantenimiento rara vez supera los 1,0 mg por día. Las mujeres pueden requerir dosis más altas que hombres, con hombres que muestran una sensibilidad creciente a IGF-I a lo largo del tiempo. Esto significa que existe el riesgo de que las mujeres, especialmente las que toman reemplazo de estrógeno por vía oral reciben un tratamiento insuficiente, mientras que los hombres reciben un tratamiento excesivo. Por lo tanto, la exactitud de la dosis de hormona de crecimiento debe controlarse cada 6 meses. Como la producción de la hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, las necesidades de dosis son reducidas. En pacientes mayores de 60 años, la terapia debe comenzar con una dosis de 0.1 -0,2 mg por día y debe aumentarse lentamente según los requisitos del paciente individual. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva. La dosis de mantenimiento en estos pacientes rara vez supera los 0,5 mg por día.

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones:

No se debe usar cuando existe alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con somatropina. Somatropina no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con somatropina a los pacientes con enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismos múltiples por accidente, ni a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

Dos estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes adultos sin deficiencia de la hormona de crecimiento (n = 522) con las patologías descritas anteriormente,

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



revelaron un importante aumento de la mortalidad (41.9% contra 19.3%) entre los pacientes tratados con Somatropina (dosis 5.3 u 8 mg/día (16 ó 24 IU)), comparado con los que recibían placebo, en pacientes que están recibiendo somatropina como reemplazo de la hormona de crecimiento).

Genotropin se encuentra contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi con obesidad severa o portadores de deterioro respiratorio severo. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

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

Pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de uso.

Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva.

La miositis es un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol. Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus Tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus Tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina.

En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. De manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La introducción del tratamiento con somatropina puede dar como resultado la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD-1) y la reducción de las concentraciones séricas de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, el hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente puede desenmascarse y puede requerirse un reemplazo de glucocorticoides. Además, los pacientes tratados con terapia de reemplazo de glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o estrés, luego del inicio del tratamiento con somatropina.

Si una mujer que toma somatropina comienza la terapia con estrógenos orales, puede ser necesario aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de factor de crecimiento insulínico I (IGF-I) dentro del rango normal apropiado para la edad. Por el contrario, si una mujer con somatropina interrumpe el tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesario reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona de crecimiento y / o efectos secundarios.

En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la enfermedad.

En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados.

En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anomalía, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader-Willi.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe discontinuar cuando se realiza un trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial.

La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas.

El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Nuevas reacciones adversas:

Efectos indeseables.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos tales como edema periférico, edema facial, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 2-7 muestran las reacciones adversas clasificadas según sistema de órganos y frecuencia para niños y adultos separadamente, usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada condición indicada.

Tabla 2: Estudios clínicos en niños con Deficiencia en la Hormona de Crecimiento

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a secreción inadecuada de la hormona del crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Infrecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy Raro $< 1/10000$	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)			Leucemia†			
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			Erupción** Prurito** Urticaria**			
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del	Reacción en el sitio de inyección§					Edema periférico* Edema facial*
Sitio de Administración						
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 3: Estudios clínicos en niños con Síndrome Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Turner

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*					Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración						Edema facial* Reacción en el sitio de inyección\$
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 4: Estudios clínicos en niños con Insuficiencia Renal Crónica

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Insuficiencia Renal Crónica

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						Artralgia* Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico, Edema facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 5: Estudios clínicos en niños con PEG

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a nacer pequeños para su edad gestacional

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia*
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Rash** Urticaria**	Prurito*			Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

Tabla 6: Estudios clínicos en niños con SPW

Tratamiento a largo plazo y mejora en la composición corporal en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Prader-Willi

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna				
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Edema periférico*				Edema facial * Reacción en el sitio de inyección§
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 7: Estudios clínicos en adultos con DHC

Tratamiento de Reemplazo en Adultos con Deficiencia en la Hormona del Crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia*				Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*				
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*					Reacción en el sitio de inyección\$ Edema Facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

Se han reportado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños. Se ha reportado que la somatropina reduce niveles séricos de cortisol. Se desconoce el significado clínico.

Se han reportado raros casos de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

En la experiencia postcomercialización se han reportado raros casos de muerte repentina en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal.

Se han informado deslizamiento de la epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se han observado relaciones causales con la somatropina.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los productos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) deben tener su terapia de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con glucocorticoides deben controlar su crecimiento cuidadosamente para evaluar el impacto potencial del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar el hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis bajas de reemplazo de glucocorticoides sean ineficaces.

La administración de somatropina puede incrementar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P450A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes, y ciclosporina).

Se desconoce el significado clínico de esta interacción potencial.

En mujeres que reciben reemplazo oral de estrógeno, se puede requerir una dosis más alta de hormona de crecimiento para lograr el objetivo del tratamiento.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 KOATE® D.V.I. 250 UI

Expediente : 19900493
Radicado : 20191037376 / 20191175500
Fecha : 09/09/2019
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:
Cada vial contiene 250 UI de Factor VIII de Coagulación

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en el tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la que esté demostrada una deficiencia en la actividad del factor coagulante del plasma, el factor VIII. Koate-DVI proporciona la forma de reemplazar temporalmente el factor de coagulación carente para corregir o prevenir episodios hemorrágicos o para cirugía de emergencia o electiva en pacientes hemofílicos.

Koate-DVI es un concentrado desecado de complejo de factor VIII de coagulación y factor von Willebrand humanos Koate-DVI no ha sido investigado para su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand y por lo tanto no está aprobado para este uso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.
5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.
6. la administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un sólo uso. La punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos que incluyen el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (SIDA) y hepatitis. Obténgase atención médica inmediatamente si ocurre una herida.

Descarte todo el equipo utilizado incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de biorriesgo.

Advertencias

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de plasma humano incluyen la selección de donantes, selección de donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano). En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0. 7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea. Dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.



Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento: Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente la dosis requerida del factor antihemofílico VIII (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica.

Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (<10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnóstico en el título del inhibidor.

Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada.

Tratamientos de inmunotolerancia usando dosis repetidas de concentrado de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de inmunotolerancia

Cálculo de la dosis

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007882 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Ver. 4- 2018 (3054749) (Rev. Dic-2018) allegado mediante radicado No. 20191037376

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, 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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de Factor VIII de Coagulación

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en el tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la que esté demostrada una deficiencia en la actividad del factor coagulante del plasma, el factor VIII. Koate-DVI proporciona la forma de reemplazar temporalmente el factor de coagulación carente para corregir o prevenir episodios hemorrágicos o para cirugía de emergencia o electiva en pacientes hemofílicos.

Koate-DVI es un concentrado desecado de complejo de factor VIII de coagulación y factor von Willebrand humanos Koate-DVI no ha sido investigado para su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand y por lo tanto no está aprobado para este uso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.
2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.
5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.
6. la administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un sólo uso. La punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos que incluyen el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (SIDA) y hepatitis. Obténgase atención médica inmediatamente si ocurre una herida.

Descarte todo el equipo utilizado incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de plasma humano incluyen la selección de donantes, selección de donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



medicamentos preparados a partir de plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano). En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0.7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea. Dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento: Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente la dosis requerida del factor antihemofílico VIII (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica.

Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (<10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnestico en el título del inhibidor.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada.

Tratamientos de inmunotolerancia usando dosis repetidas de concentrado de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de inmunotolerancia

Cálculo de la dosis

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto del producto Ver. 4- 2018 (3054749) (Rev. Dic-2018) allegado mediante radicado No. 20191037376.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), el interesado debe allegar en la solicitud de Registro Sanitario el programa de farmacovigilancia del titular del Registro, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación de los eventos adversos notificados.

Así mismo, teniendo en cuenta que el producto se encuentra en proceso de renovación y ha surtido el proceso de liberación de lotes en el laboratorio del INVIMA, en el cual no se han evidenciado cambios en la consistencia lote a lote de los datos de las pruebas de esterilidad y pirógenos en producto terminado, de acuerdo a lo requerido en la normativa vigente, el interesado debe complementar en la solicitud del registro sanitario la información que solicita el Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías respecto a estas pruebas, la cual se detallará en el Acto Administrativo.

3.6.2 AVAXIM 160 U

Expediente : 213330
Radicado : 20181223746 / 20191089411 / 20191131677
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:

Cada 0.5mL de suspensión contiene 160U de Virus de la Hepatitis A inactivado

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Avaxim 160U está indicado para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis a, para la prevención de la infección provocada por el virus de la hepatitis a en adolescentes a partir de 16 años y en adultos.

Contraindicaciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas debido a su empleo durante la fabricación).

Hipersensibilidad tras una inyección previa de la vacuna.

Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda grave.

Precauciones y advertencias:

Como con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una posible reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

AVAXIM 160 U no se ha estudiado en pacientes que presentan inmunidad disminuida.

Se puede producir síncope (desmayo), como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, o incluso antes, de cualquier vacunación especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como trastornos transitorios de la visión, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar cualquier lesión en caso de desmayo.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia puede inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Se recomienda, por lo tanto, esperar la finalización del tratamiento para vacunar o bien, asegurarse de la buena protección del sujeto. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunodepresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada a pesar de que la respuesta inmune pueda ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación. No se ha documentado el efecto de la administración de AVAXIM 160 U durante el periodo de incubación de la hepatitis A. En ese caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por el virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), incluidos los casos aislados.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema nervioso

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Frecuentes: cefaleas.

Frecuencia no conocida: síncope vasovagal en respuesta a la inyección.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, disminución del apetito, diarreas, dolores abdominales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: urticaria, erupción asociada o no de un prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgias, artralgias.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia, dolor ligero en el lugar de inyección.

Frecuentes: fiebre leve.

Poco frecuentes: eritema en el lugar de inyección.

Raras: nódulo en el lugar de inyección.

Exploraciones complementarias

Raras: aumento de las transaminasas séricas (ligero y transitorio).

Las reacciones se informaron con menos frecuencia después de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis.

Esta vacuna es igualmente bien tolerada tanto en sujetos seropositivos contra el virus de la hepatitis A, como en sujetos seronegativos.

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. Las tasas de seroprotección no se modifican, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando esta vacuna es administrada sola.

Cuando la administración concomitante se considere necesaria, no debe mezclarse AVAXIM 160 U con otras vacunas en una misma jeringa: las otras vacunas deben administrarse en lugares diferentes con jeringas y agujas diferentes.

Dado que esta vacuna está inactivada, la asociación con otra(s) vacuna(s) inactivada(s) utilizando un lugar de inyección diferente no provoca en general interferencia.

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, pero en dos lugares separados, con una vacuna antitifoídica polisacárida (Typhim Vi) sin que la respuesta inmunitaria de los antígenos a una u otra sea modificada.

Esta vacuna puede ser administrada simultáneamente, pero en dos lugares separados, con la vacuna viva contra la fiebre amarilla.

Esta vacuna puede ser utilizada como refuerzo en personas que hayan sido primovacunadas con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada para los sujetos a partir de los 16 años es de 0,5 ml.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La protección inicial se obtiene tras una sola inyección.

Para obtener una protección a largo plazo contra las infecciones causadas por el virus de la hepatitis A, en adolescentes a partir de los 16 años y adultos, debe administrarse una segunda dosis (refuerzo), preferentemente de 6 a 12 meses después de la primera vacunación, y puede hacerse hasta 36 meses después de la primera vacunación. Se calcula que los anticuerpos anti-VHA tienen una persistencia de varios años (durante más de 10 años) tras la segunda dosis (refuerzo).

Esta vacuna puede administrarse igualmente en dosis de refuerzo de la vacunación contra la hepatitis A en sujetos a partir de los 16 años que hayan recibido una primera inyección con la vacuna combinada antitifoidea (polisacárida Vi purificada) y hepatitis A (inactivada) de 6 a 36 meses antes.

Población pediátrica

No procede

Forma de administración

Esta vacuna debe administrarse por vía intramuscular (IM). El lugar de la inyección que se recomienda es la región del deltoides.

Excepcionalmente, se podrá administrar la vacuna por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o con riesgo de hemorragia.

La vacuna no debe administrarse en el músculo glúteo dada la cantidad variable en el tejido graso de esta zona, que puede causar una variabilidad en la eficacia de la vacuna.

No inyectar por vía intravascular: comprobar que la aguja no penetra en un vaso sanguíneo.

No inyectar por vía intradérmica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003953 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181223746
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181223746

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 0.5mL de suspensión contiene 160U de Virus de la Hepatitis A inactivado

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Avaxim 160U está indicado para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis A, para la prevención de la infección provocada por el virus de la hepatitis A en adolescentes a partir de 16 años y en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas debido a su empleo durante la fabricación).

Hipersensibilidad tras una inyección previa de la vacuna.

Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda grave.

Precauciones y advertencias:

Como con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una posible reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

AVAXIM 160 U no se ha estudiado en pacientes que presentan inmunidad disminuida.

Se puede producir síncope (desmayo), como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, o incluso antes, de cualquier vacunación especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como trastornos transitorios de la visión, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar cualquier lesión en caso de desmayo.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia puede inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Se recomienda, por lo tanto, esperar la finalización del tratamiento para vacunar o bien, asegurarse de la buena protección del sujeto. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunodepresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada a pesar de que la respuesta inmune pueda ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación. No se ha documentado el efecto de la administración de AVAXIM 160 U durante el periodo de incubación de la hepatitis A. En ese caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por el virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), incluidos los casos aislados.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas.

Frecuencia no conocida: síncope vasovagal en respuesta a la inyección.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, disminución del apetito, diarreas, dolores abdominales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: urticaria, erupción asociada o no de un prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgias, artralgias.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia, dolor ligero en el lugar de inyección.

Frecuentes: fiebre leve.

Poco frecuentes: eritema en el lugar de inyección.

Raras: nódulo en el lugar de inyección.

Exploraciones complementarias

Raras: aumento de las transaminasas séricas (ligero y transitorio).

Las reacciones se informaron con menos frecuencia después de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis.

Esta vacuna es igualmente bien tolerada tanto en sujetos seropositivos contra el virus de la hepatitis A, como en sujetos seronegativos.

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. Las tasas de seroprotección no se modifican, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando esta vacuna es administrada sola.

Cuando la administración concomitante se considere necesaria, no debe mezclarse AVAXIM 160 U con otras vacunas en una misma jeringa: las otras vacunas deben administrarse en lugares diferentes con jeringas y agujas diferentes.

Dado que esta vacuna está inactivada, la asociación con otra(s) vacuna(s) inactivada(s) utilizando un lugar de inyección diferente no provoca en general interferencia.

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, pero en dos lugares separados, con una vacuna antitifoídica polisacárida (Typhim Vi) sin que la respuesta inmunitaria de los antígenos a una u otra sea modificada.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Esta vacuna puede ser administrada simultáneamente, pero en dos lugares separados, con la vacuna viva contra la fiebre amarilla.

Esta vacuna puede ser utilizada como refuerzo en personas que hayan sido primovacunadas con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada para los sujetos a partir de los 16 años es de 0,5 ml.

La protección inicial se obtiene tras una sola inyección.

Para obtener una protección a largo plazo contra las infecciones causadas por el virus de la hepatitis A, en adolescentes a partir de los 16 años y adultos, debe administrarse una segunda dosis (refuerzo), preferentemente de 6 a 12 meses después de la primera vacunación, y puede hacerse hasta 36 meses después de la primera vacunación. Se calcula que los anticuerpos anti-VHA tienen una persistencia de varios años (durante más de 10 años) tras la segunda dosis (refuerzo).

Esta vacuna puede administrarse igualmente en dosis de refuerzo de la vacunación contra la hepatitis A en sujetos a partir de los 16 años que hayan recibido una primera inyección con la vacuna combinada antitifoidea (polisacarída Vi purificada) y hepatitis A (inactivada) de 6 a 36 meses antes.

Población pediátrica

No procede

Forma de administración

Esta vacuna debe administrarse por vía intramuscular (IM). El lugar de la inyección que se recomienda es la región del deltoides.

Excepcionalmente, se podrá administrar la vacuna por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o con riesgo de hemorragia.

La vacuna no debe administrarse en el músculo glúteo dada la cantidad variable en el tejido graso de esta zona, que puede causar una variabilidad en la eficacia de la vacuna.

No inyectar por vía intravascular: comprobar que la aguja no penetra en un vaso sanguíneo.

No inyectar por vía intradérmica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N10

De acuerdo con información allegada, relacionada con la versión 2.0 del plan de gestión de riesgos (PGR) se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a los requerimientos emitidos por el Invima, por tanto se recomienda aprobar la versión 2.0 del PGR.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto e información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181223746.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Así mismo, teniendo en cuenta que el producto se encuentra en proceso de renovación, y ha sido evaluado por el laboratorio del INVIMA a través del proceso de liberación y no se han evidenciado cambios en la consistencia lote a lote de los datos de la prueba de osmolalidad en producto terminado, de acuerdo a lo requerido en la normatividad vigente, el interesado debe complementar en la solicitud del registro sanitario la información que solicita el Laboratorio de Productos Biológicos respecto a esta prueba, la cual se detallará en el Acto Administrativo.

3.6.3 OMNITROPE SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg / 1,5 ml

Expediente : 20062121
Radicado : 20191177760 / 20193011462
Fecha : 12/09/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 10mg de Somatropina Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Lactantes, niños y adolescentes:

Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH).

Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.

Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) $<-2,5$ y SDS <-1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS <0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más. El síndrome de Prader – Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser conformado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos:

Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento. Se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento. En los pacientes con un comienzo de deficiencia GH aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal), se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de IGI-I (SDS <-2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes. La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral, debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de iniciar el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con hepáfisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismos múltiples por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Precauciones: solo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilice Omnitrope® después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el cartón después de cad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. O conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). O no congelar. O conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. O después de la administración de la primera inyección, el cartucho debe permanecer en el inyector de pluma y debe conservarse en una nevera, a una temperatura de 2 a 8 °C, y solo debe usarse durante un máximo de 28 días.

No usar Omnitrope® si se observa que la solución está turbia. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Advertencias: sensibilidad a la insulina. Omnitrope® puede inducir un estado de resistencia a la insulina, y en algunos pacientes hiperglucemia. Por consiguiente, los pacientes deben ser observados para evidencias de intolerancia a la glucosa. En casos raros, se pueden cumplir los criterios de diagnóstico para diabetes mellitus de tipo II como resultado de la terapia de somatropina, pero los factores de riesgo como la obesidad (incluyendo pacientes obesos PWS), historia clínica de la familia, tratamiento con esteroides, o deterioro preexistente de la tolerancia a la glucosa han estado presentes en la mayoría de los casos donde se presentó esta situación. En pacientes con diabetes mellitus ya manifestada, la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Hipertensión intracraneal benigna en caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneal benigna y, si es apropiado, el tratamiento con la hormona de crecimiento debe ser discontinuado. En el momento actual, las evidencias son insuficientes para hacer recomendaciones específicas sobre la continuación del tratamiento de hormonas de crecimiento en pacientes con hipotensión intracraneal resuelta. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que la re-institución de la terapia es frecuentemente posible sin recurrencia de la hipertensión intracraneal. Si se retoma el tratamiento con hormona de crecimiento, se debe proceder al monitoreo cuidadoso de la hipertensión intracraneal. Función tiroidea durante el tratamiento con Omnitrope®, se ha observado una conversión mejorada de T4 a T3 que puede resultar en una reducción en la concentración de T4 sérica y un aumento en la concentración de T3 sérica. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los rangos de referencia para sujetos sanos. Los efectos de Omnitrope® en los niveles de hormona tiroidea pueden tener relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes el hipotiroidismo teóricamente se pueda desarrollar.

En contraste, en pacientes que reciben terapia de remplazo con tiroxina, se puede presentar hipertiroidismo leve. Es, por este motivo, particularmente recomendable hacer pruebas de función tiroidea tras el inicio del tratamiento con Omnitrope® y tras los ajustes de dosis. Según algunos reportes, Omnitrope® reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por aumentar la depuración hepática. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia de remplazo de corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar la terapia de Omnitrope® en la deficiencia de la hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad. En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población general. Los pacientes que presenten cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

Poco común: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Poco comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculoesquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección^{\$}

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

^{\$} Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

[‡] Significancia Clínica no conocida.



† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con alteraciones del crecimiento debido al síndrome de Turner

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

No conocidas: Leucemia[†]

Trastornos del metabolismo y la nutrición

No conocidas: Diabetes mellitus tipo 2

Trastornos del sistema nervioso

No conocidas: Parestesia*, hipertensión intracraneal benigna

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Muy comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculoesquelética*

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

No conocidas: Edema periférico*, reacciones en el lugar de inyección^{\$}

Investigaciones complementarias

No conocidas: Disminución de cortisol en sangre [‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento y remiten en forma espontánea o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionados con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

\$ Se informaron reacciones transitorias en el lugar de inyección.

‡ Se desconoce la significación clínica.

† Informado en niños con déficit de la hormona del crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece similar a la observada en niños sin déficit de la hormona del crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Poco común: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Común: Artralgia*, Mialgia*,
No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Comunes: Edema periférico*
No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
Comun: Parestesia*, síndrome del túnel carpal
No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Muy Común: Artralgia*,
Común: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Muy Comunes: Edema periférico*
No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.
\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección
‡ Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reducción de niveles de cortisol sérico
Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi
En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia
Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes
Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas
Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

Interacciones:
El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos promotores de crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de corticotropina (ACTH) deben ajustar cuidadosamente su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento.



La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar hipoadrenalismo central no detectado previamente o volver inefectiva la dosis baja de reemplazo de glucocorticoides.

En mujeres tratadas con reemplazo estrogénico oral, puede requerirse una dosis más alta de hormona del crecimiento para alcanzar la meta del tratamiento.

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Es posible que las mujeres requieran dosis más altas que los hombres, si bien con el tiempo los hombres muestran una sensibilidad creciente a IGF-I. Esto significa que existe un riesgo que las mujeres, en especial las que reciben terapia estrogénica oral, estén infratratadas, mientras que los hombres estén sobretratados.

Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope® 15 mg/1.5 ml en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® 15 mg/1.5 ml debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:



0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto (CDS V 07 02_2018 – Febrero 2018) allegado mediante radicado No. 20191177760

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto el interesado presentó radicado No. 20191256740 de 20/12/2019 remitido mediante radicado de correspondencia interna No. 20203000752.

3.6.4. SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE

Expediente : 20043702
Radicado : 2017055175 / 20181089633 / 20191201083
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Instituto Nacional de Salud

Composición: Cada 10 mL de suero, neutralizan mínimo contiene 10 mg de veneno Crotalus y 70 mg de veneno Bothrops

Forma farmacéutica: Líquido inyectable

Indicaciones:

El suero antiofídico polivalente está compuesto por inmunoglobulinas específicas para el tratamiento del envenenamiento causado por serpientes venenosas de la familia Viperidae, subfamilia Crotalinae de los géneros: Bothrops sp sensu lato: taya equis, equis, cuatro narices, cabeza de candado, mapaná, boquidora, mapanare, granadilla, venticuatro, barba amarilla, patoco, patoquilla, rabo de chucha, montuna, jergón, pudridora, víbora de pestaña, lora, terciopelo y Crotalus sp sensu lato: cascabel. Por reacción cruzada, cada vial neutraliza como mínimo 15 mg de veneno Lachesis muta (Ecorregión Amazónica) y 50 mg de Lachesis acrochorda (Ecorregiones Pacífica y valles interandinos).

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes alérgicos o de sensibilidad a los sueros heterólogos de origen equino, deben estar bajo estricta observación médica durante la administración del suero antiofídico polivalente.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



producto en suero fisiológico o suero glucosado por vía intravenosa (adultos: en 250-500 mL). La administración de suero antiofídico deberá hacerse inmediatamente ocurra el accidente y su infusión se debe hacer sin previa prueba de sensibilidad. Se inicia el goteo a una velocidad de 10 – 15 gotas por minuto, si en 10 a 15 minutos no hay reacción adversa, se calcula la dosis establecida para el paciente finalizando la infusión en 30 – 60 minutos siempre bajo supervisión constante del equipo médico.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018038515 con el fin de:

Que se actualice la norma farmacológica para el producto Suero Antiofidico Polivalente de conformidad con la información declarada en los artes (caja, etiqueta e inserto) para incluir el género “Lachesis”

Se modifique la forma farmacéutica para el producto denominado Suero Antiofidico Polivalente, de tal manera que se cambie de “solución inyectable” a “solución parenteral de pequeño volumen”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que las indicaciones no van explícitas en la norma farmacológica, sino en el Registro Sanitario, por tanto, no es pertinente una actualización de la Norma farmacológica para el producto de la referencia (Suero antiofídico polivalente), incluido en la norma 18.1.2.0.N10, como la solicita el interesado. La Sala reconoce que, aunque el producto contiene suero equino obtenido a partir de veneno de los géneros *Crotalus* y *Bothrops*, también tiene la indicación para el tratamiento de accidentes ofídicos con serpientes del género *Lachesis*, puesto que existe reacción cruzada.

En cuanto a la solicitud de modificación de la forma farmacéutica, la Sala ratifica que ésta debe figurar como señala la Resolución No. 2018038515, es decir, solución inyectable y no como lo solicita el interesado.

3.6.5. HERCEPTIN® POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION 150mg

Expediente : 20067211
Radicado : 20191053139 / 20191226913
Fecha : 18/11/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 150mg de Trastuzumab. El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg/ml de Trastuzumab.

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado Para Solución Para Infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- en monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con cmm con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);
- después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado

Herceptin en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA)

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA)

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA.

Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Herceptin se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin por vía I.V. después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo, se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares [5, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento (v. 2.6 Reacciones adversas). Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin I.V. o Herceptin S.C. (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas). Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.



Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $<50\%$, se suspenderá la administración de Herceptin y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda, pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Herceptin.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin I.V.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de las viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos (ver sección 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Herceptin no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En el marco del uso desde la comercialización, en algunas mujeres embarazadas tratadas con Herceptin se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en ocasiones se tradujo en una hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres en edad de procrear que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin I.V. o Herceptin S.C. y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Herceptin a una embarazada, o si una paciente se queda embarazada mientras recibe Herceptin o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis de Herceptin, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice una vigilancia estrecha. No se sabe si Herceptin afecta a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales.

Lactancia

No se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la inmunoglobulina G (IgG) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Herceptin.

Insuficiencia renal

En un análisis FC poblacional se demostró que la insuficiencia renal no afecta a la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del trastuzumab.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas

La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Muy frecuente
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
	Infección urinaria	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Frecuente
Trastornos del sistema Inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente

Trastornos cardiacos	Conjuntivitis	Muy frecuente
	Disminución de la fracción de eyección	Muy frecuente
	Taquiarritmia supraventricular ⁺	Frecuente
	Insuficiencia cardiaca (congestiva) *	Frecuente
	Miocardiopatía	Frecuente
Trastornos vasculares	Palpitaciones [†]	Frecuente
	Linfedema	Muy frecuente
	Sofocos	Muy frecuente
	Hipotensión arterial ^{††}	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Vasodilatación	Frecuente
	Disnea [†]	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor bucofaringeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural [†]	Frecuente
	Neumonía	Frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	Sibilancias	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Pancreatitis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Exantema	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodismesia palmoplantar	Muy frecuente
	Trastorno ungueal	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Sequedad de la piel	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Oncoclasia	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Artralgias	Muy frecuente
	Mialgias	Muy frecuente
tejido conjuntivo	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas pseudogripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión o la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación de mucosas	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en el lugar de inyección ^{††}	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Malestar general	Frecuente
	Toxicidad ungueal	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares	Daño hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	En raras ocasiones
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente

* Reacciones adversas que se identificaron como eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales ensayos clínicos aleatorizados.

^{††} El dolor en el lugar de la inyección se identificó como una reacción adversa en el grupo de administración s.c. en el estudio B022227. Las reacciones adversas se incluyeron en la categoría de órganos y sistemas afectados (SÓC) apropiada y se presentan en una sola tabla según la mayor incidencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

+ Indica las reacciones adversas que se han notificado en asociación con un desenlace mortal.

[†] Indica las reacciones adversas notificadas generalmente en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No constan los porcentajes específicos de estas reacciones adversas.

Immunogenicidad

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del ICMP, el 8,1% (24/296) de las pacientes tratadas con Herceptin I.V. y el 14,9% (44/295) de las tratadas con Herceptin S.C. (vial) desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra el trastuzumab en muestras posteriores al inicio del tratamiento de 2 de 24 pacientes tratados con Herceptin I.V. y de 4 de 44 pacientes tratados con Herceptin S.C. en vial.

No se sabe qué importancia clínica pueden tener estos anticuerpos, aunque no parece que afectaran negativamente a la farmacocinética, la eficacia —determinada por la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap)— o la seguridad —determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA)— de Herceptin I.V. y Herceptin S.C.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) e hipersensibilidad

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI y RRA —escalofríos o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria— tanto con la formulación I.V. como con la S.C. (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de RRI y RRA de todos los grados varió de unos estudios a otros en función de la indicación, de si el trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia, y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado ≥ 3) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo de comparación.

En el CMP, la tasa de RRI y de RRA fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab y del 6-50% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (de grado ≥ 3) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab y del 0,3-5% en el grupo de comparación.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), las tasas de RRI y de RRA fueron comparables y oscilaron entre el 37,2% en el grupo de Herceptin I.V. y el 47,8% en el grupo de Herceptin S.C. Las tasas de RRI y de RRA graves (de grado 3) fueron del 2,0% y 1,7% en los grupos de Herceptin I.V. y Herceptin S.C., respectivamente durante la fase de tratamiento. No se registró ninguna RRI o RRA de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) es una reacción adversa a Herceptin frecuente, que se ha asociado a desenlaces mortales. En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección ventricular.

Cáncer de mama metastásico

Dependiendo de los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos fundamentales en el CMM fue del 9-12% en el grupo de Herceptin más paclitaxel y



del 1-4 % en el grupo tratado sólo con paclitaxel. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En las pacientes tratadas concomitantemente con Herceptin y una antraciclina más ciclofosfamida se registró la mayor tasa de disfunción cardíaca (27%), que fue significativamente superior a la del grupo tratado sólo con una antraciclina más ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, y del 0% en las que recibieron sólo docetaxel. La mayoría de las pacientes (79%) que desarrollaron una disfunción cardíaca en estos ensayos mejoraron con el tratamiento habitual de la ICC.

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

En tres ensayos clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en las pacientes que recibieron quimioterapia sola y en las tratadas con Herceptin de forma secuencial después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en las pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, se calculó que la tasa de eventos cardíacos en las pacientes tratadas con AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguidas de paclitaxel) + H (trastuzumab) era del 3,2%, frente al 0,8% en las que recibieron AC→P. No se observó ningún aumento de la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento adicional a los 5 años.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI era, respectivamente, del 1,0%, 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4 según los NCI-CTC) a los 5 años fue del 0,6%, 1,9% y 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se dedujo del aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI hasta el 2,3%, frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos de comparación (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras concluir la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de las pacientes del grupo que recibió tratamiento durante 1 año tras una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y de disfunción ventricular izquierda graves tras 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja, en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente.

En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (Clase III-IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue del 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en el 71,4% de las pacientes tratadas con Herceptin. Se demostró la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática en el 79,5% de las pacientes tratadas con Herceptin.

Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca tuvieron lugar tras concluir el tratamiento con Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico —determinada mediante la FEVI— no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC→PH: el 18,5% de las pacientes del grupo de AC→PH con una disminución de la FEVI reducida de $\geq 10\%$ hasta $< 50\%$. Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5% de las pacientes que sufrieron una ICC sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticas en el último seguimiento, y en el 90,3% de las que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI.

Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante- adyuvante)

En el ensayo fundamental MO16432, se administró Herceptin junto con quimioterapia neoadyuvante que incluía 3 ciclos de doxorubicina (dosis acumulada de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue del 1,7% en el grupo de Herceptin.

En el ensayo fundamental BO22227, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m²); al cabo de 40 meses (mediana del seguimiento), la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0% en el grupo de Herceptin I.V. y del 0,7% en el grupo de Herceptin S.C. En pacientes de menor peso (< 59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de Herceptin S.C. no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, en la preselección, la mediana del valor de la FEVI fue del 64% (intervalo: 48-90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina más cisplatino (FP) y del 65% (intervalo: 50-86%) en el grupo tratado con Herceptin I.V. más fluoropirimidina y cisplatino (H + FP).

La mayoría de las disminuciones de la FEVI observadas en el estudio BO18255 fueron asintomáticas, con la excepción de un paciente en el grupo que contenía Herceptin, en el que la disminución de la FEVI coincidió con una insuficiencia cardíaca.

Tabla 2: Resumen del cambio de la FEVI respecto al inicio del estudio (estudio BO18255)

Tabla 3: Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255)

(Ver la IPP e inserto versión CDS 17.0)

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hemática

Cáncer de mama

La toxicidad hemática es infrecuente tras administrar Herceptin I.V. en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 según la clasificación de la OMS en $< 1\%$ de las pacientes. LeucopeniaNo se ha observado ninguna reacción adversa de grado 4 según la clasificación de la OMS. La toxicidad hemática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS aumentó en las pacientes tratadas con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También aumentó la toxicidad hemática en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, en comparación con

las que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22%, según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril y septicemia neutropénica también aumentó en las pacientes tratadas con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% en las que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0,4% de las pacientes tratadas con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados respecto al valor inicial, en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

Cáncer gástrico avanzado

Los eventos adversos de grado ≥ 3 de la clase (SOC) de Trastornos de la sangre y del sistema linfático con una incidencia $\geq 1\%$ que se notificaron con mayor frecuencia se presentan en la siguiente tabla, por tratamiento ensayado.

Tabla 4: Eventos adversos de grado ≥ 3 notificados frecuentemente en la clase (SOC) de trastornos de la sangre y del sistema linfático

(Ver la IPP e inserto versión CDS 17.0)

El porcentaje total de pacientes que sufrieron un evento adverso de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) clasificado en esta categoría fue del 38% en el grupo de FP y del 40% en el grupo de FP + H.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras administrar Herceptin I.V. en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se asoció a progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

La toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS se observó con menor frecuencia en las pacientes tratadas con Herceptin I.V. y paclitaxel que en las que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó ningún evento adverso de grado 3-4 según la clasificación de la OMS.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin I.V. en comparación con los del grupo de F + P (3% y 2%, respectivamente).

Eventos adversos de grado ≥ 3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) de la clase de los Trastornos hepatobiliares: La hiperbilirrubinemia fue el único evento adverso notificado, y su incidencia no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin I.V. que en los del grupo de F + P (1% y $<1\%$, respectivamente).

Diarrea

Cáncer de mama



El 27% de las pacientes tratadas con Herceptin I.V. en monoterapia contra la enfermedad metastásica presentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, principalmente de intensidad leve o moderada, en las pacientes tratadas con Herceptin más paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin presentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, presentaron diarrea de cualquier grado 109 pacientes (37%) del grupo de tratamiento que contenía Herceptin y 80 pacientes (28%) en el grupo de comparación. Usando los criterios de intensidad NCI-CTCAE (versión 3.0), el porcentaje de pacientes que sufrieron diarrea de grado ≥ 3 fue del 4% en el grupo de FP y del 9% en el grupo de FP + H.

Infección

En los pacientes tratados con Herceptin, se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica o infecciones relacionadas con el catéter.

Cambio del tratamiento de Herceptin I.V por Herceptin S.C. y viceversa:

En el estudio MO22982 se investigó el cambio de Herceptin I.V. por Herceptin S.C., y viceversa, en pacientes con CMP HER2-positivo, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la infusión de Herceptin I.V. o la inyección de Herceptin S.C. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (en una se utilizó Herceptin S.C. en vial y en la otra Herceptin S.C. en IUSU) usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada 3 semanas: Herceptin I.V. (ciclos 1-4) $\rightarrow$ Herceptin S.C. (ciclos 5-8), o Herceptin S.C. (ciclos 1-4) $\rightarrow$ Herceptin I.V. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente Herceptin I.V. y el 79,7% habían estado expuestos anteriormente a Herceptin I.V. como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMP HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien el cambio de Herceptin I.V. por Herceptin S.C. y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas ($<5\%$) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó ningún evento adverso de grado 4 o 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin S.C. en pacientes con CMP:

En el estudio MO28048, en el que se investigaron la seguridad y la tolerabilidad de Herceptin S.C. como tratamiento adyuvante en pacientes con CMP HER2-positivo que fueron incluidos en una cohorte de tratamiento con Herceptin S.C. en viales ($n = 1.868$ pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante) o en una cohorte de tratamiento con Herceptin S.C. en IUSU ($n = 710$ pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante), no se observaron nuevos problemas de seguridad. Los resultados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de Herceptin I.V. y Herceptin S.C. Además, el tratamiento de pacientes con menor peso corporal con una dosis fija de Herceptin S.C. en el tratamiento adyuvante del CMP no se asoció a un riesgo mayor en cuanto a la seguridad, los eventos adversos y los eventos adversos graves, en comparación con los pacientes con peso corporal mayor.

Interacciones:



No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos (ver sección 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin I.V. o Herceptin S.C.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación I.V. de Herceptin por la formulación S.C., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas.

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyła (trastuzumab emtansina).

Herceptin I.V., no debe usarse para la administración S.C., sino que se administrará en infusión I.V.

No se debe administrar en inyección I.V. lenta o rápida.

Pauta semanal:

Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada de Herceptin I.V. es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada de Herceptin I.V. es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Pauta alternativa cada 3 semanas:

Dosis inicial de carga de Herceptin I.V. 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Dosis omitidas

Herceptin I.V.:

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento de Herceptin I.V. posteriores se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. durante más de una semana, se le administrará una nueva dosis de carga de Herceptin I.V. en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento de Herceptin I.V. posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Reducción de la dosis

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir la dosis de quimioterapia o mantener su administración.

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. 2019010996 emitido mediante Acta No. 09 de 2019 SEMNNMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- IPP e Inserto versión CDS 17.0 de Febrero de 2015 allegados mediante radicado No. 20191053139

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.



3.6.6. FASTURTEC® 1,5 mg / mL

Expediente : 20060952
Radicado : 20191226604
Fecha : 18/11/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene Rasburicasa 1.5 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir insuficiencia renal aguda en adultos, niños y adolescentes (entre 0 y 17 años), con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a uricasas o a alguno de los excipientes. Deficiencia de G6PD y otras alteraciones metabólicas celulares que causan anemia hemolítica. El peróxido de hidrógeno es el producto derivado de la conversión del ácido úrico en alantoína. Por tanto, para evitar una posible anemia hemolítica inducida por el peróxido de hidrógeno, la rasburicasa está contraindicada en pacientes con estos trastornos. rasburicasa, como otras proteínas, puede inducir respuestas alérgicas en seres humanos. La experiencia clínica con Fasturtec® demuestra que los pacientes deberán monitorizarse estrechamente al inicio de la aparición de los efectos indeseables de tipo alérgico, especialmente, en reacción alérgica cutánea o broncoespasmo. Si se produce una reacción alérgica grave o una reacción anafiláctica, el tratamiento debe ser inmediatamente interrumpido y debe iniciarse un tratamiento adecuado. Actualmente, no hay suficientes datos disponibles en pacientes que hayan sido tratados previamente con Fasturtec® como para recomendar ciclos de tratamiento múltiples. Se han detectado anticuerpos antirasburicasa en pacientes tratados y en voluntarios sanos. Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían rasburicasa. No se sabe si los pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o de otras enzimas con actividad antioxidante, se incrementa el riesgo de metahemoglobinemia. Se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas. Se han notificado casos de hemólisis en pacientes tratados con rasburicasa. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente discontinuado y se deben iniciar las medidas adecuadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

- Rasburicasa, como otras proteínas, tiene el potencial de inducir respuestas alérgicas en seres humanos, incluyendo anafilaxis y/o shock anafiláctico con potencial desenlace fatal. La experiencia clínica con Fasturtec® demuestra que los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por la aparición de reacciones anafilácticas, reacción alérgica cutánea o broncoespasmo. En caso de reacción alérgica severa, el tratamiento debe discontinuarse inmediatamente y permanentemente, e iniciarse un tratamiento adecuado.
- Actualmente, no hay suficientes datos disponibles en pacientes que hayan sido tratados previamente con Fasturtec® como para recomendar ciclos de tratamiento múltiples. Se han detectado anticuerpos anti-rasburicasa en pacientes tratados y voluntarios sanos a los que se les administró rasburicasa.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían rasburicasa. No se sabe si los pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o de otras enzimas con actividad antioxidante, tienen riesgo incrementado de metahemoglobinemia. Se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas.

- Se han notificado casos de hemólisis en pacientes tratados con rasburicasa. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente discontinuado y se deben iniciar las medidas adecuadas.

Precauciones:

Se debe tener precauciones especiales en pacientes con antecedentes de alergias atópicas.

La administración de Fasturtec® reduce los niveles de ácido úrico por debajo de los niveles normales; por este mecanismo se reduce el riesgo de desarrollo de un deterioro de la función renal causado por la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales, siendo esta precipitación debida a una hiperuricemia. La lisis tumoral puede también provocar hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia. Fasturtec® no es directamente efectivo en el tratamiento de estas anomalías. Por lo que, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

Fasturtec® no ha sido investigado en pacientes con hiperuricemia relacionada con enfermedades mieloproliferativas.

No hay datos disponibles para recomendar el uso secuencial de rasburicasa y alopurinol

Reacciones adversas:

Cuando resulta aplicable la siguiente tabla de frecuencia CIOMS es utilizada:

Muy común $\geq 10\%$; común ≥ 1 y $<10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $<1\%$; Raras ≥ 0.01 y $<0.1\%$; Muy raro $<0.01\%$, Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Ensayos clínicos para registro:

Efectos indeseables, todos los grados, posiblemente atribuibles a rasburicasa

-Trastornos del sistema nervioso Muy común: cefalea (Grado 3/4: poco común)

-Trastornos gastrointestinales Muy común: vómitos (Grado 3/4: común), náuseas (Grado 3/4: común), diarrea (Grado 3/4: poco común)

-Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración Muy común: fiebre (Grado 3/4: común),

Reportes post comercialización:

-Trastornos de la sangre y del sistema linfático Poco común: hemólisis que podría estar relacionada con deficiencia de G6PD, metahemoglobinemia.

-Trastornos del sistema inmune Común: reacciones alérgicas. Estos incluyen principalmente erupción cutánea y urticaria.

Han sido reportados casos de rinitis, broncoespasmo, hipotensión, anafilaxis y / o shock anafiláctico con desenlace potencialmente fatal.

-Trastornos del sistema nervioso Poco común: convulsiones. Frecuencia no conocida: contracciones musculares involuntarias*. *Frecuencia estimada de estudio clínico de pivote.

Interacciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En humanos no hay estudios de metabolismo que estén llevando a cabo. Al ser rasburicasa una enzima, son improbables las interacciones fármaco-fármaco.

Debido a que la rasburicasa podría degradar en ácido úrico in vitro, se deben tener precauciones especiales para la manipulación de la muestra para efectuar mediciones de ácido úrico en plasma.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Fasturtec® debe administrarse bajo supervisión de un médico calificado en quimioterapia de neoplasias hematológicas.

Fasturtec® sólo debe utilizarse antes y durante el inicio de la quimioterapia, dado que actualmente no existen suficientes datos como para recomendar ciclos múltiples de tratamiento.

La dosis recomendada de Fasturtec® es de 0,20mg/kg/día.

Fasturtec® se administra una vez al día en una infusión intravenosa en 50mL de solución de cloruro sódico al 9mg/mL (0.9% p/v) durante 30min.

La duración del tratamiento con Fasturtec® podrá variar entre 5 y 7 días. La duración exacta debe basarse en el control adecuado de los niveles séricos de ácido úrico y en el criterio médico.

No es necesario ajustar las dosis en poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal o hepática ni en población pediátrica).

La administración de rasburicasa no requiere cambiar el horario o la pauta de inicio de la quimioterapia citorreductora.

La solución de rasburicasa debe infundirse por una vía diferente a la utilizada para la infusión de los quimioterápicos para evitar cualquier incompatibilidad farmacológica. Si no puede utilizarse una vía alternativa, la vía debe lavarse con solución salina entre la infusión de quimioterápicos y la infusión de rasburicasa

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 proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto corresponderá a la Información de Prescripción Versión CCDSv6.0 LRC 15 Sep 2015 aprobada
- Información para prescribir versión CCDSv6.0 LRC 15 Sep 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.7 FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 g / 200 mL

Expediente: 20069839

Radicado: 20191226780

Fecha: 11/18/2019

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado: Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial de 200ml contiene 20 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.
Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa (ver sección "Precauciones y advertencias"). En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19

a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 10% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 10% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.



Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza

Frecuentes:

- taquicardia (aceleración de actividad cardíaca)
- hipotensión (descenso de la presión sanguínea)
- náuseas
- dolor de espalda
- mialgia (dolor muscular)
- dolor
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- rigidez (sensación de escalofríos)

Poco frecuentes:

- resfriado (gripe)
- infección urinaria
- disminución de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos
- anorexia (falta de apetito)
- mareo
- síndrome radicular (dolor en la nuca o espalda y otros síntomas como entumecimiento, sensación de hormigueo y debilidad en brazos y piernas)
- síncope vasovagal (pérdida temporal del conocimiento)
- temblores/escalofríos
- conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva de los ojos)
- maculopatía (enfermedad de la mácula, en la retina de los ojos)
- fotofobia (sensibilidad excesiva a la luz)
- dolor de oído
- vértigo
- aumento o descenso de la presión sanguínea

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- goteo nasal (exceso de mucosidad)
- dolor de las fosas nasales
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior y distensión abdominal)
- diarrea
- flatulencia
- vómitos
- acné
- equimosis (hematoma en la piel)
- eritema (rojez de la piel)
- prurito
- erupción de la piel
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- espasmos musculares o rigidez muscular
- dolor de nuca
- dolor de las extremidades
- malestar/dolor torácico
- sensación de frío
- reacción asociada a la inyección y reacción en el lugar de la inyección (incluyendo eritema y dolor en el lugar de la perfusión)
- cansancio
- estado nervioso
- síndrome seudogripal
- malestar
- edema periférico
- descenso de la hemoglobina
- aumento del ritmo cardíaco

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

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 proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.



3.6.8 XGEVA® 120 mg / 1.7mL

Expediente: 20052945
Radicado: 20191053820 / 20191227627
Fecha: 19/11/2019
Interesado: Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 120 mg de denosumab en 1.7 mL de solución (70mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Eventos óseos relacionados

XGEVA está indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en pacientes adultos con mieloma múltiple y en pacientes adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

Tumor de células gigantes del hueso

XGEVA está indicado para el tratamiento del tumor de células gigantes del hueso en adultos, o adolescentes esqueléticamente maduros.

Hipercalcemia de la malignidad

XGEVA está indicado para el tratamiento de hipercalcemia de la malignidad refractaria a bisfosfonato intravenoso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o a alguno de los componentes de XGEVA. Hipocalcemia severa no tratada. Embarazo y lactancia. Lesiones no curadas debido a una cirugía dental o bucal.

Precauciones y advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban XGEVA.

Hipocalcemia

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con XGEVA o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con XGEVA (9,6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5,0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron XGEVA en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con XGEVA. Se requiere una suplementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con XGEVA. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) o recibiendo diálisis.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En la poscomercialización se ha reportado hipocalcemia sintomática severa. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una suplementación adicional de calcio a corto plazo.

Infecciones de la piel

En estudios clínicos en pacientes de cáncer avanzado que involucra hueso, se reportaron infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

Osteonecrosis mandibular (ONJ)

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés) en el 1,8% de los pacientes tratados con XGEVA y un 1,3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. En estudios clínicos, la incidencia de ONJ fue más alta con exposiciones más prolongadas.

En los estudios clínicos, una pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (p.ej. extracción dental), tratamiento con medicación antiangiogénica, enfermedad periodontal o infección oral; fueron factores de riesgos para ONJ en pacientes recibiendo XGEVA.

El prescriptor debe realizar una examinación oral antes de iniciar el tratamiento con XGEVA, se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con XGEVA, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONJ. Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con XGEVA.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano oral deberán guiar el plan de manejo de cada paciente basado en la evaluación individual riesgo/beneficio.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONJ mientras se encuentren bajo tratamiento con XGEVA deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano oral. En pacientes que desarrollen ONJ durante el tratamiento con XGEVA, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basada en la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Fractura femoral atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con XGEVA. Con traumatismo leve o sin él, pueden ocurrir fracturas femorales atípicas en la región subtrocantérica y diáfisis del fémur y pueden ser bilaterales. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatemia) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia antiresortiva. Durante el tratamiento con XGEVA, debe aconsejarse a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

Hipercalcemia después de la suspensión del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes del hueso y pacientes con esqueletos en crecimiento

En pacientes con tumor de células gigantes del hueso y pacientes con esqueletos en crecimiento tratados con XGEVA, después de semanas a meses de la interrupción del tratamiento se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa que requirió hospitalización y con complicaciones por lesión renal aguda. Tras la discontinuación del tratamiento, se deben vigilar signos y síntomas de hipercalcemia, considerar la evaluación periódica de los niveles de calcio sérico como está indicado clínicamente y reevaluar los requerimientos de suplementación de calcio y vitamina D en los pacientes. Tratar la hipercalcemia de manera clínicamente apropiada.

Fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de la discontinuación del tratamiento

Las fracturas vertebrales múltiples (FVM), no debidas a metástasis óseas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento con XGEVA, particularmente en pacientes con factores de riesgo tales como osteoporosis o fracturas previas.

Aconseje a los pacientes no interrumpir el tratamiento con XGEVA sin el concepto de su médico. Cuando el tratamiento con XGEVA es discontinuado, evaluar el riesgo individual de fracturas vertebrales.

Fármacos con el mismo ingrediente activo

XGEVA contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en PROLIA® (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con XGEVA no deben recibir PROLIA.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas identificadas en estudios clínicos y en el ámbito poscomercialización con XGEVA.

Muy frecuente	≥ 1 en 10
Frecuente	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No frecuente	≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
Raro	≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000
Muy raro	< 1/10.000

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos según MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
--	-------------------------	----------------

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Clase de sistema de órganos según MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento ^a
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente Frecuente No frecuente Raro	Hipocalcemia ^{a, b} Hipofosfatemia Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes del hueso ^b Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con esqueletos en crecimiento ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Muy frecuente	Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente Frecuente No frecuente Raro	Dolor musculoesquelético ^a Osteonecrosis mandibular (ONJ) ^{a, b} Fractura femoral atípica (FFA) ^b Fracturas vertebrales múltiples después de la discontinuación del tratamiento ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente No frecuente	Alopecia Erupción liquenoide medicamentosa ^a

^a Véase Características clínicas: Reacciones adversas: Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

^b Véase Características clínicas: Advertencias y precauciones.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos de hipersensibilidad medicamentosa

En estudios clínicos en pacientes con neoplasias avanzadas involucrando hueso, los eventos de hipersensibilidad medicamentosa fueron raramente reportados en sujetos tratados con XGEVA. En el ámbito poscomercialización, se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas.

Hipocalcemia

En el ámbito poscomercialización, se han reportado casos graves (incluyendo casos fatales), de hipocalcemia severa sintomática.



Dolor musculoesquelético

En el ámbito poscomercialización, se ha reportado dolor musculoesquelético, incluyendo casos severos.

Osteonecrosis mandibular (ONJ)

En tres estudios clínicos fase 3 con controles activos en pacientes con neoplasias avanzadas involucrando hueso, se confirmó ONJ en 1,8% de los pacientes en el grupo con XGEVA (exposición mediana de 12,0 meses; rango 0,1 a 40,5) y 1,3% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer mamario o prostático incluyeron una extensión en la fase de tratamiento con XGEVA (exposición mediana general de 14,9 meses; rango 0,1 a 67,2 [véase Propiedades farmacológicas: Farmacocinética, Estudios Clínicos]). La incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmado fue de 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,7% en el segundo año y de 4,6% por año en adelante. El tiempo mediano para la ONJ fue de 20,6 meses (rango: 4 a 53).

En un ensayo clínico fase 3 doble ciego, con control activo en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado, la ONJ se confirmó en el 4,1% de los pacientes del grupo de XGEVA (mediana de exposición de 15,8 meses; rango 1 a 49,8) y 2,8% de los pacientes en el grupo de ácido zoledrónico. Al finalizar la fase de doble ciego de este ensayo, en el grupo de XGEVA (exposición mediana de 19,4 meses; rango 1 a 52), la incidencia ajustada por paciente-año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmada fue del 2,0% durante el primer año de tratamiento, del 5,0% en el segundo año y del 4,5% por año en adelante. La mediana del tiempo hasta ONJ fue de 18,7 meses (rango: 1 a 44).

En un estudio clínico fase 3 controlado con placebo con una fase de extensión del tratamiento evaluando XGEVA en la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para la cual XGEVA no está indicado), con exposición al tratamiento más prolongada de hasta 7 años, la incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmada fue 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,0% en el segundo año y 7,1% por año en adelante.

Fractura femoral atípica

En el programa de desarrollo clínico, la fractura femoral atípica se ha notificado de manera no frecuente en pacientes tratados con XGEVA 120 mg y el riesgo aumentó con una mayor duración del tratamiento. Han ocurrido eventos durante el tratamiento y hasta 9 meses después de su interrupción.

Erupciones liquenoides medicamentosas

En la experiencia posterior a la comercialización, se han observado erupciones liquenoides medicamentosas (p. ej., reacciones similares al liquen plano).

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con XGEVA.

En estudios clínicos, XGEVA ha sido administrado en combinación con tratamiento antineoplásico estándar y en sujetos que recibieron previamente bisfosfonatos. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de denosumab no se vieron alterados por la quimioterapia y/o terapia hormonal concomitante, ni por la exposición previa a bisfosfonatos intravenosos.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

Dosis y administración

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosis

Inyección Subcutánea.

La administración debe realizarse por una persona entrenada en técnicas de inyección. Los pacientes deberán recibir suplementos de calcio y vitamina D mientras estén bajo el tratamiento. Para los pacientes con insuficiencia renal no son necesarios ajustes de la dosis.

Eventos óseos relacionados

Inyección subcutánea (SC) de 120 mg, cada 4 semanas.

Tumor de células gigantes del hueso

120 mg vía SC una vez cada 4 semanas con una dosis de carga de 120 mg en los días 8 y 15 del tratamiento.

O

120 mg vía SC cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de la terapia.

Hipercalcemia de la malignidad

120 mg vía SC cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de la terapia.

Poblaciones

Niños

La seguridad y eficacia de XGEVA no se ha establecido en pacientes pediátricos diferentes a pacientes pediátricos esqueléticamente maduros con tumor de células gigantes del hueso (TCGH).

No se recomienda utilizar XGEVA en pacientes pediátricos diferentes a pacientes pediátricos esqueléticamente maduros con TCGH. En el ámbito poscomercialización se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa tras la discontinuación del tratamiento en pacientes pediátricos con esqueletos en crecimiento que recibieron denosumab para el tratamiento de TCGH o indicaciones no aprobadas.

XGEVA se estudió en un ensayo abierto de fase 2 que incluyó un subgrupo pediátrico de 10 pacientes (de 12 a 17 años) con TCGH, que habían alcanzado la madurez esquelética definida por al menos 1 hueso largo maduro (p.ej. una placa epifisaria cerrada del húmero) y un peso corporal mayor o igual a 45 kg.

Primates adolescentes expuestos a denosumab con dosis entre 2,8 y 15 veces (dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg) la exposición clínica basada en términos de ABC, presentaron placas epifisarias anormales. En monos cynomolgus neonatos expuestos in útero a denosumab en dosis de 50 mg/kg, se observó aumento de la mortalidad posnatal; placa epifisaria anormal que conllevó a reducción de la fuerza ósea, reducción de la hematopoyesis y desalineamiento dental; ausencia de nodos linfáticos periféricos y disminución del crecimiento neonatal. Después de un periodo de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos sobre los huesos retornaron a la normalidad; no se observaron eventos adversos sobre la erupción de los dientes y en un animal en recuperación, se encontró mineralización mínima a moderada en múltiples tejidos. En ratas neonatas, la inhibición del ligando de RANK (diana de la terapia con denosumab) se asoció con la inhibición del crecimiento óseo, alteración de las placas epifisarias e inhibición de la erupción de los dientes y estos cambios fueron parcialmente reversibles, una vez se interrumpía la inhibición del RANKL. Por tanto, el



tratamiento con denosumab puede deteriorar el crecimiento de los huesos en los niños con placas epifisarias abiertas y puede inhibir la erupción de los dientes.

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias en general en la seguridad o eficacia entre pacientes mayores y pacientes jóvenes. De acuerdo con los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación.

Insuficiencia renal

De acuerdo con los datos disponibles sobre seguridad y eficacia, no se requiere ajustar la dosificación en pacientes con insuficiencia renal y no es necesario el monitoreo renal cuando reciben XGEVA.

En estudios clínicos de pacientes con diferentes grados de función renal (incluyendo insuficiencia renal severa [depuración de creatinina < 30 mL/min] o sometidos a diálisis) hubo un incremento en el riesgo de desarrollar hipocalcemia a mayor grado de insuficiencia renal y en ausencia de suplementación con calcio. Es importante el monitoreo de los niveles de calcio y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal severa o que reciban diálisis.

Insuficiencia hepática

Aún no se han estudiado los perfiles de seguridad y eficacia de XGEVA en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011000 emitido mediante Acta 09 SEMNNIMB de 2019, numeral 3.6.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 5, de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191227627
- Información para prescribir versión 5, de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191227627

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.9. FEIBA 1000 U /20 mL

Expediente: 20007747
Radicado: 20191087177 / 20191230600
Fecha: 22/11/2019
Interesado: Baxalta Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 50U de Factor VIII inhibidor activado por bypass

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tratamiento y profilaxis de hemorragias y en intervenciones quirúrgicas en: pacientes con hemofilia tipo A con inhibidor del factor VIII. Pacientes con hemofilia tipo B con inhibidor del factor IX, también es usado en combinación con concentrado del factor VIII en un tratamiento a largo plazo para conseguir la eliminación completa y permanente del concentrado del factor VIII, como pacientes sin inhibidor. Además, puede utilizarse en el tratamiento de no hemofílicos con inhibidores adquiridos de los factores VIII, XI y XII, en caso de hemorragias graves o con peligro para la vida. En un caso ha sido utilizado con éxito con un paciente con la enfermedad de von Willbrand y con inhibidor.

Contraindicaciones:

Según las alternativas terapéuticas las contraindicaciones deberían considerarse absolutas o relativas. En las siguientes situaciones, el producto debería administrarse únicamente cuando no cabe esperar una respuesta al tratamiento con el factor de coagulación en déficit, como por ejemplo debido a un título de inhibidor muy alto: Coagulación intravascular diseminada (CID). Infarto del miocardio, trombosis y/o embolismos agudos. Contraindicado en daño hepático. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Las reacciones alérgicas y anafilácticas imponen la interrupción inmediata de la inyección o infusión. Las reacciones menos graves pueden dominarse mediante antihistamínicos. Ante una reacción grave, aplicar las medidas anti-shock actuales. Embarazo y lactancia. Su médico decidirá si es posible utilizar FEIBA® durante el embarazo y la lactancia. Debido al mayor riesgo de trombosis durante el embarazo, FEIBA® se debe administrar solamente bajo cuidadosa supervisión médica y sólo si es claramente indicado.

Hable con su médico antes de usar FEIBA®, debido a que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, al igual que con todos los productos derivados del plasma humano administrados por vía intravenosa. Para poder reconocer una reacción alérgica lo más pronto posible, usted debe familiarizarse con los primeros síntomas de una reacción de alérgica como:

- eritema (enrojecimiento de la piel)
- reacción cutánea
- formación de ronchas en la piel (exantema/urticaria)
- picor en todo el cuerpo
- hinchazón de labios y lengua
- dificultades para respirar/disnea
- opresión en el pecho
- malestar general
- mareo
- disminución repentina de la presión sanguínea

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad a productos derivados del plasma humano incluyen letargo e inquietud.

Si detecta uno o más de los síntomas anteriores, detenga de inmediato la infusión y póngase en contacto inmediatamente con su médico. Los síntomas descritos pueden ser los primeros signos de un choque anafiláctico. Los síntomas graves pueden requerir tratamiento médico de emergencia.

Su médico sólo volverá a emplear FEIBA® en pacientes con presunta hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes, después de haber evaluado cuidadosamente el beneficio esperado en comparación con el riesgo de una nueva exposición y/o la ausencia de reacción con otra posible terapia preventiva o con el uso de agentes terapéuticos alternativos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



– si usted sufre cambios en la presión sanguínea o en la frecuencia cardíaca, dificultades para respirar, tos o dolor en el pecho, detenga de inmediato la infusión y póngase en contacto con su médico. Su médico procederá con el diagnóstico y las medidas terapéuticas más adecuadas.

– en pacientes con hemofilia e inhibidores o con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación. En tratamiento con FEIBA®, estos pacientes pueden presentar simultáneamente un aumento de la tendencia al sangrado y un mayor riesgo de trombosis.

Se han documentado episodios trombóticos y tromboembólicos, lo que incluye la coagulación intravascular diseminada (DIC), trombosis venosa, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en el curso del tratamiento con FEIBA®. El tratamiento concomitante con Factor VIIa recombinante puede tener un riesgo mayor de desarrollar eventos trombóticos. El riesgo de eventos trombóticos o tromboembólicos puede aumentar en caso de administración de dosis altas de FEIBA®.

No se han informado de casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los estudios clínicos de FEIBA. Se notificaron casos de MAT en un ensayo clínico con emicizumab en el cual los sujetos recibieron FEIBA como parte de un régimen de tratamiento para la hemorragia por disrupción. No se han establecido la seguridad o la eficacia de FEIBA en la hemorragia por disrupción en pacientes que reciben emicizumab. Deberán tomarse en consideración los beneficios y riesgos si es preciso usar FEIBA en pacientes que reciben profilaxis con emicizumab. Si se considera que el tratamiento con FEIBA es necesario para los pacientes que reciben emicizumab, estos deberán ser monitoreados estrechamente por sus médicos.

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones, y el análisis de cada donación y mezcla de plasmas para detectar posibles virus o infecciones. Los fabricantes de estos productos incluyen además una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (VHA). Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos cuyo sistema inmune esté debilitado o que padezcan algún tipo de anemia (p.ej., enfermedad de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere vacunarse contra la hepatitis A y B si se le administran productos para el inhibidor del Factor VIII derivados del plasma humano de forma regular o repetida. Tras la administración de dosis altas de FEIBA®, el aumento temporal de los antígenos de superficie de la hepatitis B transferidos pasivamente puede dar lugar a una interpretación errónea de resultados positivos en las pruebas serológicas.

FEIBA contiene isohemaglutininas de los grupos sanguíneos (anti-A y anti-B). La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos como, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos contra los eritrocitos, como la prueba de la antiglobulina (prueba de Coombs). Se recomienda que, cada vez que se le



administre una dosis de FEIBA®, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

No siempre se presentan efectos secundarios.

Durante seguimiento post-comercialización o ensayos clínicos se han generado informes sobre los siguientes efectos adversos:

Trastornos en la sangre y en el sistema linfático:

Coagulación intravascular diseminada (CID), aumento en los títulos de inhibidores.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones por hipersensibilidad hasta producirse shock (anafilaxis), reacciones alérgicas y urticaria en todo el cuerpo (urticaria).

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de adormecimiento en las extremidades (hipoestesia), sensación anormal o reducida (parestesia), derrame (derrame trombótico, derrame embólico), dolor de cabeza, sueño (somnolencia), mareo, alteración del sentido del gusto (disgeusia).

Trastornos cardíacos: Ataque al corazón (infarto cardíaco), palpitaciones (taquicardia)

Trastornos vasculares: Formación de coágulos sanguíneos con flujo rápido hacia los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos), caída en la presión sanguínea (hipotensión), aumento de la presión sanguínea (hipertensión), eritemas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Obstrucción de la arteria pulmonar (embolia pulmonar), constricción de las vías respiratorias (broncoespasmos), sibilancias, tos, dificultad para respirar (disnea) **Trastornos gastrointestinales:** vómito, diarrea, malestar abdominal, sensación de mareo (náusea)

Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo: Sensación de adormecimiento en la cara, inflamación de la cara, lengua y labios (angioedema), urticaria en todo el cuerpo (urticaria), comezón (prurito), sarpullido. **Trastornos generales y dolencias en el sitio de inyección:** Dolor en el sitio de inyección, malestar general, sensación de calor, escalofríos, fiebre, dolor en el pecho, malestar en el pecho.

Investigaciones: Caída o disminución en la presión sanguínea.

Una infusión o una inyección intravenosa rápida puede ocasionar un dolor punzante y una sensación de adormecimiento en la cara y en las extremidades, así como una disminución en la presión sanguínea.

Se han presentado casos de infarto al miocardio después de administrar dosis superiores a la dosis diaria máxima, después de la aplicación prolongada y/o la presencia de factores de riesgo de tromboembolia.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin prescripción.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados sobre el uso simultáneo o consecutivo de FEIBA® y Factor VIIa recombinante, o agentes antifibrinolíticos o emicizumab. Debe evaluarse la posibilidad de eventos trombóticos al usar antifibrinolíticos sistémicos como el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico durante el tratamiento con FEIBA®. Por tanto, no deben usarse antifibrinolíticos durante aproximadamente 6 a 12 horas tras la administración de FEIBA®.



Según los datos in vitro disponibles y las observaciones clínicas, no puede excluirse una potencial interacción entre medicamentos en casos de uso concomitante de rFVIIa, potencialmente causando un evento tromboembólico. Al igual que con todos los factores de la coagulación, FEIBA® no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de su aplicación, dado que esto podría afectar a la eficacia y seguridad del producto. Si usted recibe otros medicamentos a través del mismo acceso venoso, se debe lavar dicho acceso con suero salino fisiológico antes y después de la administración de FEIBA®.

La experiencia clínica de un ensayo clínico con emicizumab sugiere que puede haber interacciones potenciales con el emicizumab cuando se usa FEIBA como parte de un régimen de tratamiento para la hemorragia por disrupción.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad del trastorno hemostático, de la localización y de la extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. La frecuencia y la dosis a administrar deben guiarse siempre por la eficacia clínica en cada caso individual.

Como guía general, se recomienda una dosis de 50 a 100 U de FEIBA® por kg de peso corporal, sin exceder una dosis individual de 100 U/kg de peso corporal y una dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal a menos que la gravedad del sangrado justifique y avale el uso de dosis más altas.

La respuesta a un agente de desvío del inhibidor puede variar debido a factores específicos del paciente, además de que en una situación de sangrado específica los pacientes con respuesta insuficiente a un agente podrían responder a otro. En caso de respuesta insuficiente a un agente de desvío del inhibidor, deberá evaluarse el uso de otro agente.

Uso pediátrico (niños) La experiencia en niños menores de 6 años es limitada; se debe adaptar el mismo régimen posológico que en adultos a la situación clínica del niño.

1) Hemorragias espontáneas

Hemorragias en articulaciones, músculos y tejidos blandos

Para hemorragias leves a moderadas se recomienda una dosis de 50 a 75 U/kg de peso corporal cada 12 horas. El tratamiento debe continuar hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica, tales como una disminución del dolor, reducción de la tumefacción o movilización de la articulación.

En hemorragias graves musculares y de tejidos blandos, como hemorragias retroperitoneales, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal cada 12 horas.

Hemorragias en membranas mucosas

Se recomienda una dosis de 50 U/kg cada 6 horas, bajo estricta vigilancia del paciente (control visual del sangrado, repetición de la medición del hematocrito). Si la hemorragia no se detiene, se puede aumentar la dosis a 100 U/kg de peso corporal. No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal.

Otras hemorragias severas

En el caso de hemorragias severas como, por ejemplo, del sistema nervioso central, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal cada 12 horas. En ciertos casos individuales, también se puede administrar FEIBA® cada 6 horas, hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica. (¡No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal!)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



2) Cirugía

En intervenciones quirúrgicas, puede administrarse preoperatoriamente una dosis inicial de 100 U/kg de peso corporal, administrándose una dosis adicional de 50 a 100 U/kg de peso corporal después de 6 a 12 horas. Como dosis de mantenimiento postoperatorio, se puede administrar una dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal en intervalos de 6 a 12 horas; la dosificación, los intervalos entre dosis y la duración del tratamiento peri- y postoperatorio deberán regirse por el tipo de intervención quirúrgica, el estado general del paciente y la eficacia clínica de cada caso individual. (¡No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal!).

3) Profilaxis en pacientes con hemofilia A e inhibidores

– Profilaxis del sangrado en pacientes con alto título de inhibidores y con hemorragias frecuentes en quienes la ITI (inducción de la tolerancia inmune) ha fracasado o no se considera:

Se recomienda una dosis de 70 a 100 U/kg de peso corporal cada dos días. Esta dosis se puede aumentar hasta 100 U/kg de peso corporal cada día si el paciente continúa sangrando, o se puede reducir gradualmente.

– Profilaxis del sangrado en pacientes con alto título de inhibidores sometidos a inducción de la tolerancia inmune (ITI):

Se puede administrar FEIBA® simultáneamente con concentrados de factor VIII, en un rango de dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal, dos veces al día, hasta que el inhibidor del factor VIII se haya reducido a $< 2 \text{ B.U.} \times 1 \text{ Unidad Bethesda}$ se define como la cantidad de anticuerpos que inhibirá al 50% de la actividad del FVIII del plasma humano tras la incubación durante 2 horas a 37°C

4) Uso de FEIBA® en grupos de pacientes especiales

FEIBA® también se usó en combinación con concentrado de factor VIII en el tratamiento a largo plazo para lograr la eliminación completa y permanente del inhibidor del factor VIII.

Monitoreo

En caso de respuesta inadecuada al tratamiento con el producto, se recomienda realizar un recuento plaquetario, dado que se considera necesario un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas para que el tratamiento con el producto sea eficaz. Debido a su complejo mecanismo de acción, no está disponible el monitoreo directo del ingrediente activo.

Las pruebas de coagulación como el tiempo de coagulación total (TCT), el tromboelastograma (TEG, valor de r) y la TTPa sólo muestran un breve resumen y no tienen necesariamente una correlación con la eficacia clínica. Por esta razón, estos valores sólo tienen un valor reducido en el monitoreo de la terapia con FEIBA®.

Forma de administración

FEIBA® se debe administrar lentamente (no más de 2 U de FEIBA®/kg de peso corporal por minuto) por vía intravenosa. FEIBA® sólo debe reconstituirse antes de su administración. Luego, la solución debe usarse inmediatamente (el producto no contiene conservantes). No debe emplear soluciones turbias o con precipitados. La eliminación de todo medicamento no utilizado y de los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

Monitoreo de la terapia



No se deben exceder dosis individuales de 100 U/kg de peso corporal y dosis diarias de 200 U/kg de peso corporal. Los pacientes a quienes se les administre una dosis de 100 U/kg de peso corporal o más deben ser vigilados estrechamente, especialmente en lo que respecta al desarrollo de CID o a la presencia de síntomas de isquemia coronaria aguda y por síntomas de otros eventos trombóticos o tromboembólicos. FEIBA® sólo debe administrarse a dosis altas cuando sea absolutamente necesario para detener la hemorragia.

En caso de cambios clínicamente significativos en la presión sanguínea o en la frecuencia cardíaca, de dificultades para respirar, tos o dolor en el pecho, se debe suspender la infusión de inmediato y proceder a tomar las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas. Los parámetros de laboratorio indicativos de una CID son: reducción de los valores de fibrinógeno, disminución del recuento plaquetario y/o presencia de productos de degradación de fibrina/fibrinógeno. Otros indicadores de CID incluyen tiempos de trombina, de protrombina o de TTPa significativamente prolongados. En pacientes hemofílicos con inhibidores o en pacientes con inhibidores adquiridos a los factores VIII, IX y/o XI, el TTPa se prolonga por la enfermedad subyacente. La administración de FEIBA® a pacientes con inhibidores podría generar un aumento anamnésico inicial de los niveles de inhibidores. Si la administración de FEIBA® continúa, los inhibidores quizás disminuyan con el tiempo. Los datos publicados y clínicos indican que no se reduce la eficacia de FEIBA®. Los pacientes hemofílicos con inhibidores o los pacientes con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación pueden presentar una mayor tendencia a sangrar, así como un mayor riesgo de trombosis mientras son tratados con FEIBA®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012008 emitido mediante Acta 12 SEMNNIMB de 2019, numeral 3.6.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018
- Información para prescribir versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018
- Información sucinta versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 50U de Factor VIII inhibidor activado por bypass

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tratamiento y profilaxis de hemorragias y en intervenciones quirúrgicas en: pacientes con hemofilia tipo A con inhibidor del factor VIII. Pacientes con hemofilia tipo B con inhibidor del factor IX, también es usado en combinación con concentrado del factor VIII en un tratamiento a largo plazo para conseguir la eliminación completa y permanente del concentrado del factor VIII, como pacientes sin inhibidor. Además, puede utilizarse en el tratamiento de no hemofílicos con inhibidores adquiridos de los factores VIII, XI y XII, en caso de hemorragias graves o con peligro para la vida. En un caso ha sido utilizado con éxito con un paciente con la enfermedad de von Willbrand y con inhibidor.

Contraindicaciones:

Según las alternativas terapéuticas las contraindicaciones deberían considerarse absolutas o relativas. En las siguientes situaciones, el producto debería administrarse únicamente cuando no cabe esperar una respuesta al tratamiento con el factor de coagulación en déficit, como por ejemplo debido a un título de inhibidor muy alto: Coagulación intravascular diseminada (CID). Infarto del miocardio, trombosis y/o embolismos agudos. Contraindicado en daño hepático. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Las reacciones alérgicas y anafilácticas imponen la interrupción inmediata de la inyección o infusión. Las reacciones menos graves pueden dominarse mediante antihistamínicos. Ante una reacción grave, aplicar las medidas anti-shock actuales. Embarazo y lactancia. Su médico decidirá si es posible utilizar FEIBA® durante el embarazo y la lactancia. Debido al mayor riesgo de trombosis durante el embarazo, FEIBA® se debe administrar solamente bajo cuidadosa supervisión médica y sólo si es claramente indicado.

Hable con su médico antes de usar FEIBA®, debido a que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, al igual que con todos los productos derivados del plasma humano administrados por vía intravenosa. Para poder reconocer una reacción alérgica lo más pronto posible, usted debe familiarizarse con los primeros síntomas de una reacción de alérgica como:

- eritema (enrojecimiento de la piel)
- reacción cutánea
- formación de ronchas en la piel (exantema/urticaria)
- picor en todo el cuerpo
- hinchazón de labios y lengua
- dificultades para respirar/disnea
- opresión en el pecho
- malestar general
- mareo
- disminución repentina de la presión sanguínea

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad a productos derivados del plasma humano incluyen letargo e inquietud.

Si detecta uno o más de los síntomas anteriores, detenga de inmediato la infusión y póngase en contacto inmediatamente con su médico. Los síntomas descritos pueden ser los primeros signos de un choque anafiláctico. Los síntomas graves pueden requerir tratamiento médico de emergencia.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Su médico sólo volverá a emplear FEIBA® en pacientes con presunta hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes, después de haber evaluado cuidadosamente el beneficio esperado en comparación con el riesgo de una nueva exposición y/o la ausencia de reacción con otra posible terapia preventiva o con el uso de agentes terapéuticos alternativos.

– si usted sufre cambios en la presión sanguínea o en la frecuencia cardíaca, dificultades para respirar, tos o dolor en el pecho, detenga de inmediato la infusión y póngase en contacto con su médico. Su médico procederá con el diagnóstico y las medidas terapéuticas más adecuadas.

– en pacientes con hemofilia e inhibidores o con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación. En tratamiento con FEIBA®, estos pacientes pueden presentar simultáneamente un aumento de la tendencia al sangrado y un mayor riesgo de trombosis.

Se han documentado episodios trombóticos y tromboembólicos, lo que incluye la coagulación intravascular diseminada (DIC), trombosis venosa, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en el curso del tratamiento con FEIBA®. El tratamiento concomitante con Factor VIIa recombinante puede tener un riesgo mayor de desarrollar eventos trombóticos. El riesgo de eventos trombóticos o tromboembólicos puede aumentar en caso de administración de dosis altas de FEIBA®.

No se han informado de casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los estudios clínicos de FEIBA. Se notificaron casos de MAT en un ensayo clínico con emicizumab en el cual los sujetos recibieron FEIBA como parte de un régimen de tratamiento para la hemorragia por disrupción.

No se han establecido la seguridad o la eficacia de FEIBA en la hemorragia por disrupción en pacientes que reciben emicizumab. Deberán tomarse en consideración los beneficios y riesgos si es preciso usar FEIBA en pacientes que reciben profilaxis con emicizumab. Si se considera que el tratamiento con FEIBA es necesario para los pacientes que reciben emicizumab, estos deberán ser monitoreados estrechamente por sus médicos.

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones, y el análisis de cada donación y mezcla de plasmas para detectar posibles virus o infecciones. Los fabricantes de estos productos incluyen además una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (VHA). Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos cuyo sistema inmune esté debilitado o que padezcan algún tipo de anemia (p.ej., enfermedad de células falciformes o anemia hemolítica).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Su médico puede recomendarle que considere vacunarse contra la hepatitis A y B si se le administran productos para el inhibidor del Factor VIII derivados del plasma humano de forma regular o repetida. Tras la administración de dosis altas de FEIBA®, el aumento temporal de los antígenos de superficie de la hepatitis B transferidos pasivamente puede dar lugar a una interpretación errónea de resultados positivos en las pruebas serológicas.

FEIBA contiene isohemaglutininas de los grupos sanguíneos (anti-A y anti-B). La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos como, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos contra los eritrocitos, como la prueba de la antiglobulina (prueba de Coombs). Se recomienda que, cada vez que se le administre una dosis de FEIBA®, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

No siempre se presentan efectos secundarios.

Durante seguimiento post-comercialización o ensayos clínicos se han generado informes sobre los siguientes efectos adversos:

Trastornos en la sangre y en el sistema linfático:

Coagulación intravascular diseminada (CID), aumento en los títulos de inhibidores.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones por hipersensibilidad hasta producirse shock (anafilaxis), reacciones alérgicas y urticaria en todo el cuerpo (urticaria).

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de adormecimiento en las extremidades (hipoestesia), sensación anormal o reducida (parestesia), derrame (derrame trombótico, derrame embólico), dolor de cabeza, sueño (somnolencia), mareo, alteración del sentido del gusto (disgeusia).

Trastornos cardiacos: Ataque al corazón (infarto cardiaco), palpitaciones (taquicardia)

Trastornos vasculares: Formación de coágulos sanguíneos con flujo rápido hacia los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos), caída en la presión sanguínea (hipotensión), aumento de la presión sanguínea (hipertensión), eritemas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Obstrucción de la arteria pulmonar (embolia pulmonar), constricción de las vías respiratorias (broncoespasmos), sibilancias, tos, dificultad para respirar (disnea) **Trastornos gastrointestinales:** vómito, diarrea, malestar abdominal, sensación de mareo (nausea)

Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo: Sensación de adormecimiento en la cara, inflamación de la cara, lengua y labios (angioedema), urticaria en todo el cuerpo (urticaria), comezón (prurito), sarpullido. **Trastornos generales y dolencias en el sitio de inyección:** Dolor en el sitio de inyección, malestar general, sensación de calor, escalofríos, fiebre, dolor en el pecho, malestar en el pecho.

Investigaciones: Caída o disminución en la presión sanguínea.

Una infusión o una inyección intravenosa rápida puede ocasionar un dolor punzante y una sensación de adormecimiento en la cara y en las extremidades, así como una disminución en la presión sanguínea.

Se han presentado casos de infarto al miocardio después de administrar dosis superiores a la dosis diaria máxima, después de la aplicación prolongada y/o la

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



presencia de factores de riesgo de tromboembolia.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin prescripción.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados sobre el uso simultáneo o consecutivo de FEIBA® y Factor VIIa recombinante, o agentes antifibrinolíticos o emicizumab. Debe evaluarse la posibilidad de eventos trombóticos al usar antifibrinolíticos sistémicos como el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico durante el tratamiento con FEIBA®. Por tanto, no deben usarse antifibrinolíticos durante aproximadamente 6 a 12 horas tras la administración de FEIBA®.

Según los datos in vitro disponibles y las observaciones clínicas, no puede excluirse una potencial interacción entre medicamentos en casos de uso concomitante de rFVIIa, potencialmente causando un evento tromboembólico. Al igual que con todos los factores de la coagulación, FEIBA® no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de su aplicación, dado que esto podría afectar a la eficacia y seguridad del producto. Si usted recibe otros medicamentos a través del mismo acceso venoso, se debe lavar dicho acceso con suero salino fisiológico antes y después de la administración de FEIBA®.

La experiencia clínica de un ensayo clínico con emicizumab sugiere que puede haber interacciones potenciales con el emicizumab cuando se usa FEIBA como parte de un régimen de tratamiento para la hemorragia por disrupción.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad del trastorno hemostático, de la localización y de la extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. La frecuencia y la dosis a administrar deben guiarse siempre por la eficacia clínica en cada caso individual.

Como guía general, se recomienda una dosis de 50 a 100 U de FEIBA® por kg de peso corporal, sin exceder una dosis individual de 100 U/kg de peso corporal y una dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal a menos que la gravedad del sangrado justifique y avale el uso de dosis más altas.

La respuesta a un agente de desvío del inhibidor puede variar debido a factores específicos del paciente, además de que en una situación de sangrado específica los pacientes con respuesta insuficiente a un agente podrían responder a otro. En caso de respuesta insuficiente a un agente de desvío del inhibidor, deberá evaluarse el uso de otro agente.

Uso pediátrico (niños) La experiencia en niños menores de 6 años es limitada; se debe adaptar el mismo régimen posológico que en adultos a la situación clínica del niño.

1) Hemorragias espontáneas

Hemorragias en articulaciones, músculos y tejidos blandos

Para hemorragias leves a moderadas se recomienda una dosis de 50 a 75 U/kg de peso corporal cada 12 horas. El tratamiento debe continuar hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica, tales como una disminución del dolor, reducción de la tumefacción o movilización de la articulación.



En hemorragias graves musculares y de tejidos blandos, como hemorragias retroperitoneales, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal cada 12 horas.

Hemorragias en membranas mucosas

Se recomienda una dosis de 50 U/kg cada 6 horas, bajo estricta vigilancia del paciente (control visual del sangrado, repetición de la medición del hematocrito). Si la hemorragia no se detiene, se puede aumentar la dosis a 100 U/kg de peso corporal. No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal.

Otras hemorragias severas

En el caso de hemorragias severas como, por ejemplo, del sistema nervioso central, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal cada 12 horas. En ciertos casos individuales, también se puede administrar FEIBA® cada 6 horas, hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica. (¡No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal!)

2) Cirugía

En intervenciones quirúrgicas, puede administrarse preoperatoriamente una dosis inicial de 100 U/kg de peso corporal, administrándose una dosis adicional de 50 a 100 U/kg de peso corporal después de 6 a 12 horas. Como dosis de mantenimiento postoperatorio, se puede administrar una dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal en intervalos de 6 a 12 horas; la dosificación, los intervalos entre dosis y la duración del tratamiento peri- y postoperatorio deberán regirse por el tipo de intervención quirúrgica, el estado general del paciente y la eficacia clínica de cada caso individual. (¡No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal!)

3) Profilaxis en pacientes con hemofilia A e inhibidores

– Profilaxis del sangrado en pacientes con alto título de inhibidores y con hemorragias frecuentes en quienes la ITI (inducción de la tolerancia inmune) ha fracasado o no se considera:

Se recomienda una dosis de 70 a 100 U/kg de peso corporal cada dos días. Esta dosis se puede aumentar hasta 100 U/kg de peso corporal cada día si el paciente continúa sangrando, o se puede reducir gradualmente.

– Profilaxis del sangrado en pacientes con alto título de inhibidores sometidos a inducción de la tolerancia inmune (ITI):

Se puede administrar FEIBA® simultáneamente con concentrados de factor VIII, en un rango de dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal, dos veces al día, hasta que el inhibidor del factor VIII se haya reducido a $< 2 \text{ B.U.} \times 1 \text{ Unidad Bethesda}$ se define como la cantidad de anticuerpos que inhibirá al 50% de la actividad del FVIII del plasma humano tras la incubación durante 2 horas a 37°C

4) Uso de FEIBA® en grupos de pacientes especiales

FEIBA® también se usó en combinación con concentrado de factor VIII en el tratamiento a largo plazo para lograr la eliminación completa y permanente del inhibidor del factor VIII.



Monitoreo

En caso de respuesta inadecuada al tratamiento con el producto, se recomienda realizar un recuento plaquetario, dado que se considera necesario un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas para que el tratamiento con el producto sea eficaz. Debido a su complejo mecanismo de acción, no está disponible el monitoreo directo del ingrediente activo.

Las pruebas de coagulación como el tiempo de coagulación total (TCT), el tromboelastograma (TEG, valor de r) y la TTPa sólo muestran un breve resumen y no tienen necesariamente una correlación con la eficacia clínica. Por esta razón, estos valores sólo tienen un valor reducido en el monitoreo de la terapia con FEIBA®.

Forma de administración

FEIBA® se debe administrar lentamente (no más de 2 U de FEIBA®/kg de peso corporal por minuto) por vía intravenosa. FEIBA® sólo debe reconstituirse antes de su administración. Luego, la solución debe usarse inmediatamente (el producto no contiene conservantes). No debe emplear soluciones turbias o con precipitados. La eliminación de todo medicamento no utilizado y de los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

Monitoreo de la terapia

No se deben exceder dosis individuales de 100 U/kg de peso corporal y dosis diarias de 200 U/kg de peso corporal. Los pacientes a quienes se les administre una dosis de 100 U/kg de peso corporal o más deben ser vigilados estrechamente, especialmente en lo que respecta al desarrollo de CID o a la presencia de síntomas de isquemia coronaria aguda y por síntomas de otros eventos trombóticos o tromboembólicos. FEIBA® sólo debe administrarse a dosis altas cuando sea absolutamente necesario para detener la hemorragia.

En caso de cambios clínicamente significativos en la presión sanguínea o en la frecuencia cardíaca, de dificultades para respirar, tos o dolor en el pecho, se debe suspender la infusión de inmediato y proceder a tomar las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas. Los parámetros de laboratorio indicativos de una CID son: reducción de los valores de fibrinógeno, disminución del recuento plaquetario y/o presencia de productos de degradación de fibrina/fibrinógeno. Otros indicadores de CID incluyen tiempos de trombina, de protrombina o de TTPa significativamente prolongados. En pacientes hemofílicos con inhibidores o en pacientes con inhibidores adquiridos a los factores VIII, IX y/o XI, el TTPa se prolonga por la enfermedad subyacente. La administración de FEIBA® a pacientes con inhibidores podría generar un aumento anamnésico inicial de los niveles de inhibidores. Si la administración de FEIBA® continúa, los inhibidores quizás disminuyan con el tiempo. Los datos publicados y clínicos indican que no se reduce la eficacia de FEIBA®. Los pacientes hemofílicos con inhibidores o los pacientes con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación pueden presentar una mayor tendencia a sangrar, así como un mayor riesgo de trombosis mientras son tratados con FEIBA®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el Inserto versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018, la información para prescribir versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018 y la

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



información sucinta versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala recomienda aprobar el PGR versión 9 del producto Feiba.

3.6.10 FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 0,5 g/ 10 mL

Expediente: 20071523
Radicado: 20191233272
Fecha: 11/26/2019
Interesado: Instituto Grifols S.A.

Composición: cada vial de 10 mL contiene 0,5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa (ver sección “Precauciones y advertencias”). En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia



En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con

IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.



En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:
La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/μl), aunque sin alcanzar los niveles normales.



Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones aRRiba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

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 proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante escrito No. 20191233272

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.11. OVIDREL 25 mcg/0,5 mL pen

Expediente: 19946639
Radicado: 20191082015 / 20191235950
Fecha: 28/11/2019
Interesado: Merck S.A.

Composición: Cada 0,5mL de solución contiene 250 mcg de Coriogonadotropina Alfa

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Ovidrel® está indicado en el tratamiento de:

- Mujeres adultas sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida, tales como la fertilización in vitro (FIV): Ovidrel® se administra para desencadenar la maduración folicular final y la luteinización tras la estimulación del desarrollo folicular.
- Mujeres adultas con anovulación u oligovulación: Ovidrel® se administra para desencadenar la ovulación y la luteinización en mujeres con anovulación u oligovulación tras la estimulación del desarrollo folicular.

Contraindicaciones:

Ovidrel® está contraindicado por razones de seguridad en caso de:

- Hipersensibilidad a la coriogonadotropina alfa o a alguno de los excipientes de Ovidrel®.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes de etiología desconocida
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.
- Embarazo extrauterino en los 3 meses anteriores.
- Trastornos tromboembólicos activos.
- Disfunción adrenal o tiroidea no controlada

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se recomienda que Ovidrel® no sea utilizado en condiciones donde no se espera una respuesta eficaz, por ejemplo:

- Insuficiencia ovárica primaria.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Fibromas uterinos incompatibles con el embarazo.
- Mujeres posmenopáusicas.

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, instaurando el tratamiento específico apropiado.

No se dispone de experiencia clínica con Ovidrel® en el tratamiento de otras enfermedades (tales como la insuficiencia del cuerpo lúteo o los trastornos masculinos); por lo tanto, Ovidrel® no está indicado para estas enfermedades.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de agrandamiento ovárico es un efecto esperado durante la estimulación ovárica controlada. Es más común de verlo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y usualmente se revierte sin tratamiento.

A diferencia del agrandamiento ovárico no complicado, el SHO es una condición que se puede manifestar en sí mismo con distintos niveles de severidad. Comprende marcado agrandamiento ovárico, altos niveles séricos de esteroides sexuales, y aumento de la permeabilidad vascular que puede resultar en acumulación de fluido peritoneal, pleural, y raramente, en las cavidades pericardiales.

Las manifestaciones leves de SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal, y agrandamiento de ovarios. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y marcado agrandamiento ovárico.

El SHO grave, incluye además síntomas como agrandamiento ovárico severo, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desbalance de electrolitos, ascitis, derrames pleurales, o distrés respiratorio agudo. Con muy poca frecuencia, el SHO grave, puede complicarse por torsión ovárica o eventos tromboembólicos, como embolismo pulmonar, ataque fulminante isquémico o infarto de miocardio.

Los factores de riesgo independientes para desarrollar SHO incluyen temprana edad, masa corporal magra, síndrome de ovario poliquístico, altas dosis de gonadotropinas exógenas, niveles absolutos de estradiol altos o en rápido aumento y episodios previos de SHO, gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran cantidad de oocitos recuperados en ciclos de TRA.

El riesgo de hiperestimulación ovárica puede ser minimizado adhiriéndose a la dosis y régimen de administración recomendados para Ovidrel®. Para la detección temprana de los factores de riesgo se recomienda tanto el monitoreo de los ciclos de estimulación mediante ecografías como la determinación de los niveles de estradiol. Existe evidencia que sugiere que la hCG juega un rol central en la activación del SHO y que el síndrome puede ser más grave y más prolongado si ocurre un embarazo. Por lo tanto, si aparecen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG sea discontinuada y que se aconseje al paciente de abstenerse de realizar el coito o que para hacerlo utilice métodos anticonceptivos barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo y partos múltiples (en su mayoría gemelares) es más elevada que en el caso de concepción natural. En la mayoría de los embarazos múltiples, se trata de mellizos. Los embarazos múltiples, especialmente de alto orden, conllevan a un aumento del riesgo de que se den resultados adversos maternos y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazos múltiples de alto orden, se recomienda el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica. El riesgo de embarazos múltiples en técnicas de reproducción asistida se relaciona con el número de embriones implantados.

El riesgo de SHO y de embarazos múltiples puede minimizarse utilizando la dosis y el esquema posológico de Ovidrel® recomendados y controlando cuidadosamente el tratamiento.

Abortos

La incidencia de abortos, tanto en las pacientes con anovulación como en las sometidas a técnicas de reproducción asistida, es superior a la observada en el caso de concepción natural.

Embarazo ectópico

Como las mujeres infértiles sometidas a TRA, y especialmente a FIV, tienen con frecuencia anomalías de las trompas, la incidencia de embarazos ectópicos puede verse incrementada. Es importante obtener confirmación ecográfica temprana de que un embarazo es intrauterino y excluir la posibilidad de un embarazo extrauterino.

Malformaciones congénitas

La incidencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser algo mayor que después de concepciones espontáneas. Se cree que esto se debe a diferencias en las características de los padres (p. ej., la edad materna, características del espermatozoides) y a la mayor incidencia de embarazos múltiples.

Episodios tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso, con factores de riesgo generalmente reconocidos para padecer episodios tromboembólicos tales como los antecedentes personales o familiares, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de agravación o aparición de dichos episodios. En estas mujeres, deben sopesarse los beneficios de la administración de gonadotropina frente a sus riesgos. Sin embargo, hay que señalar que el propio embarazo, así como el SHO también llevan asociado un mayor riesgo de episodios tromboembólicos, tales como embolia pulmonar, ictus isquémico o infarto de miocardio.

Información adicional

Durante el tratamiento con Ovidrel® puede producirse una discreta estimulación tiroidea, cuya relevancia clínica se desconoce.

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

Reacciones adversas:

Ovidrel® se utiliza para desencadenar la maduración folicular final y la luteinización en técnicas de reproducción asistida (TRA), y para lograr la ovulación en técnicas de inducción de la ovulación (IO), luego del uso de medicamentos para estimular el crecimiento folicular. En este contexto, es difícil atribuir efectos indeseados a cualquiera de los productos utilizados.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos comparativos con diferentes dosis de Ovidrel®, se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la dosis de Ovidrel®: SHO, vómitos y náuseas. El SHO se observó aproximadamente en el 4 % de las pacientes tratadas con Ovidrel®. Menos del 0,5 % de las pacientes presentaron un SHO grave (ver sección 4.4.).

La evaluación basada en la mejor evidencia disponible indica que pueden observarse las siguientes reacciones adversas tras la administración de Ovidrel®:

Frecuentes (>1/100, <1/10)

Problemas en la zona de inyección: Reacción local /dolor en la zona de inyección.

Problemas generales: Cefalea, cansancio.

Trastornos gastro-intestinales: Vómitos/náuseas, dolor abdominal.

Trastornos del aparato reproductor: Síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado.

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100)

Trastornos psiquiátricos: Depresión, irritabilidad, inquietud.

Trastornos gastro-intestinales: Diarrea.

Trastornos del aparato reproductor: Síndrome de hiperestimulación ovárica grave, dolor en las mamas.

En casos raros el SHO grave se puede complicar con síndrome de distrés respiratorio agudo, torsión ovárica y tromboembolia.

Reacciones adversas identificadas durante la vigilancia post-comercialización:

Trastornos del sistema inmunológico: Leves a graves reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas leves, reversibles, que se manifiestan en forma de erupción.

Trastornos vasculares

Muy raros (1/10000): tromboembolismo

Se ha descrito embarazo ectópico, torsión ovárica y otras complicaciones en pacientes tras la administración de hCG. Éstas se consideran efectos concomitantes relacionados con las técnicas de reproducción asistida.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción con Ovidrel® y otros medicamentos; no obstante, no se han descrito interacciones farmacológicas clínicamente significativas durante el tratamiento con hCG.

Tras su administración, Ovidrel® puede interferir durante un periodo de hasta 10 días con la determinación inmunológica de hCG en suero u orina, lo que puede dar lugar a un falso positivo en el resultado de la prueba de embarazo.

La autoadministración de Ovidrel® sólo debe realizarse por pacientes adecuadamente entrenadas, con acceso al consejo de un profesional

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Ovidrel® debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de la fertilidad.

Posología



La dosis máxima es de 250 microgramos. Se debe utilizar la siguiente pauta de administración:

- Mujeres sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida, tales como la fertilización in vitro (FIV):
Debe administrarse un cartucho precargado de Ovidrel® (250 microgramos) 24 a 48 horas después de la última administración de un preparado de folitropina (FSH) o de hormona menopáusica humana (hMG), es decir, cuando se ha logrado una estimulación óptima del desarrollo folicular.
- Mujeres con anovulación u oligovulación:
Debe administrarse un cartucho precargado de Ovidrel® (250 microgramos) 24 a 48 horas después de lograr una estimulación óptima del desarrollo folicular. Se recomienda a la paciente que practique el coito el mismo día de la inyección de Ovidrel®, así como al día siguiente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática

No se han establecido todavía la seguridad, eficacia ni farmacocinética de Ovidrel® en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Forma de administración

Para uso por vía subcutánea. La autoadministración de Ovidrel® sólo debe realizarse por pacientes adecuadamente entrenadas, con acceso al consejo de un profesional.

Ovidrel® es para un solo uso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011945 emitido mediante Acta 12 SEMNNIMB de 2019, numeral 3.6.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión basada en SCSi 34/05
- IFU (Instrucciones de uso) Código GRA2017-745-LABEL (Ovidrel pen 1.0 – IFU update)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.12. TRESIBA® 100 UI/mL

Expediente: 20059262
Radicado: 20191077871 / 20191236758
Fecha: 29/11/2019
Interesado: Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ml de solución contiene Insulina Degludec 100 UI

Forma farmacéutica:

Solución para inyección en pluma pre-llenada

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipoglucemia: la omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede llevar a hipoglucemia. Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina. Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. Por la intensificación de la terapia insulínica) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y la fiebre, normalmente aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones, enfermedades hepáticas o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden necesitar cambios en la dosis de insulina. Al igual que con otros productos de insulina basal, el efecto prolongado de tresiba® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiper glucemia: Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiper glucemia severa. Una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en los pacientes que necesitan insulina puede llevar a hiper glucemias y potencialmente a una cetoacidosis diabética. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones pueden conducir a hiper glucemia, causando por lo tanto un aumento en los requerimientos de insulina. Normalmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan gradualmente durante un período de horas o días. Incluyen sed, aumento en la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, resequead y enrojecimiento de la piel, resequead de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en la boca. En la diabetes mellitus tipo 1, los eventos hiper glucémicos no tratados eventualmente conducen a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal.

Cambio desde otros productos medicinales de insulina: el cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina debe ser hecho bajo supervisión médica y puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina:

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca al usar tiazolidinedionas combinadas con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Es necesario recordar esto si se está considerando tratamiento combinando de tiazolidinedionas y tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe discontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular:

La intensificación de la terapia insulínica con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Anticuerpos contra la insulina: La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. en raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la

insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo

No existe experiencia clínica sobre el uso de tresiba® en mujeres embarazadas los estudios en reproducción animal no han revelado ninguna diferencia entre insulina degludec y la insulina humana en relación con la embriotoxicidad y la teratogenicidad. En general, se recomienda el control intensificado de la glucosa en sangre y el monitoreo de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo de todo el embarazo y al considerar el embarazo. Los requerimientos de insulina normalmente disminuyen en el primer trimestre y aumentan gradualmente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente vuelven a los valores previos al embarazo.

Lactancia

No existe experiencia clínica con tresiba® durante la lactancia. en ratas, la insulina degludec fue excretada en la leche; la concentración en la leche fue menor que la del plasma. Se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en el neonato/bebé amamantado.

Fertilidad

Los estudios de reproducción animal con insulina degludec no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas habilidades son de especial importancia (p.ej. al conducir un vehículo o manejar maquinaria). Los pacientes deben ser advertidos para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre los signos de advertencia de hipoglucemia o que tienen periodos frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir bajo estas circunstancias.

Reacciones adversas:

RAM en estudios clínicos

Las reacciones adversas presentadas a continuación están basadas en los datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo con MedDRA de clasificación por órganos y sistemas.

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	0,05%
	Urticaria	0,05%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	93,0% a 99,4% en pacientes con diabetes tipo 1 17,3% a 81,9% en pacientes con diabetes tipo 2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Lipodistrofia	0,2%
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección	2,4%
	Edema periférico	0,4%

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas Trastornos del sistema inmunológico

Las insulinas pueden producir reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la propia insulina o a los excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente. Con Tresiba®, raramente se reportaron casos de hipersensibilidad (manifestada con

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



inflamación de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito) y urticaria.

Hipoglucemia

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida del conocimiento y/o convulsiones que pueden causar el deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de manera repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusuales, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) se puede producir en el sitio de inyección. La rotación continua del sitio de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de presentar estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (incluidos hematomas, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, decoloración, prurito, calor y abultamiento en el sitio de inyección) se presentaron en pacientes tratados con Tresiba®. Estas reacciones son habitualmente leves y transitorias y, normalmente desaparecen a lo largo de un tratamiento continuo.

Población pediátrica

Se ha administrado Tresiba® a niños y adolescentes menores de 18 años para investigar las propiedades farmacocinéticas (ver sección Datos de farmacocinética). Se ha demostrado la eficacia y seguridad en un estudio a largo plazo con niños de 1 a menos de 18 años de edad. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no muestran diferencias con respecto a la experiencia con la población diabética general (ver sección Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

Otras poblaciones especiales

Con base en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

Interacciones:

NA

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

Tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, preferiblemente a la misma hora todos los días.

La potencia de los análogos de insulina, incluyendo la insulina degludec, se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de insulina degludec corresponde a 1 unidad internacional (UI) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina (100 unidades/ml) o 1 unidad de insulina detemir.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Tresiba® se puede administrar sola o en combinación con cualquier medicamento antidiabético oral, agonistas de los receptores de GLP-1 y bolos de insulina (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

En la diabetes mellitus tipo 1, Tresiba® se debe combinar con insulina de corta/rápida acción para cubrir los requerimientos de insulina durante las comidas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tresiba® se debe dosificar de acuerdo con las necesidades de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico ajustando la dosis con base en el nivel de glucosa plasmática en ayunas.

Como ocurre con todos los productos de insulina, podría ser necesario el ajuste de la dosis si los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes.

Tresiba® 100 unidades/ml y Tresiba® 200 unidades/ml, solución para inyección en pluma prellenada.

Tresiba® está disponible en dos concentraciones. En ambas, la dosis necesaria se selecciona en unidades, sin embargo, los incrementos de la dosis, difieren entre las dos concentraciones de Tresiba®.

- Con Tresiba® 100 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 1-80 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad.
- Con Tresiba® 200 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 2-160 unidades por inyección, en incrementos de 2 unidades. La dosis se proporciona en la mitad del volumen de los productos de insulina basal de 100 unidades/ml.

El contador de dosis muestra el número de unidades sin importar la concentración, y no se debe realizar ningún tipo de conversión de la dosis cuando se cambia un paciente a una nueva concentración.

Flexibilidad en la hora de administración

En ocasiones cuando no es posible la administración a la misma hora del día, Tresiba® permite flexibilidad en el horario de la administración de la insulina (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad). Se debe asegurar que transcurran al menos 8 horas entre las inyecciones. No existe experiencia clínica respecto a la flexibilidad en el horario de administración de Tresiba en niños y adolescentes.

Para los pacientes que olvidan administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto se den cuenta de ello, se la administren y a continuación reanuden su programa de dosis habitual una vez al día.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis diaria inicial recomendada es de 10 unidades seguidas de ajustes individuales en la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tresiba® se debe administrar una vez al día en combinación con otra insulina de acción rápida durante las comidas y requiere posteriores ajustes individuales en la dosis.

Transferencia desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control glucémico durante la transferencia y en las semanas posteriores al cambio. Podría ser necesario el ajuste de las dosis y la hora de administración de la insulina de corta o rápida acción u otros tratamientos antidiabéticos concomitantes.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En pacientes con diabetes tipo 2 que están recibiendo un tratamiento una vez al día con insulina basal, bolo-basal, premezclas o mezclada por el paciente, el cambio de la insulina basal a Tresiba® puede realizarse unidad a unidad basándose en la dosis previa de insulina basal seguido por un ajuste individual de la dosis



Se debe considerar la reducción del 20% en base a la dosis previa de insulina basal, seguida de ajustes individuales de la dosis cuando:

- se cambia a Tresiba® desde insulina basal dos veces al día.
- se cambia a Tresiba® desde insulina glargina (300 unidades/ml).

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

En pacientes con diabetes tipo 1, se debe considerar la reducción de la dosis del 20% en base a la dosis de insulina basal previa, o al componente basal del régimen de infusión subcutánea continua de insulina, con posteriores ajustes de la dosis de manera individual en función de la respuesta glucémica.

Uso de Tresiba® en combinación con agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Cuando se adiciona Tresiba® a agonistas del receptor de GLP-1, la dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguida de ajustes individuales de la dosis.

Cuando se adicionan agonistas del receptor de GLP-1 a Tresiba®, se recomienda reducir la dosis de Tresiba® en 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Posteriormente, se debe ajustar la dosis. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Tresiba® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Se debe intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de manera individual

Insuficiencia renal y hepática

Tresiba® se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Se debe intensificar control glucémico y ajustar la dosis de insulina de manera individual.

Población pediátrica:

Tresiba® se puede utilizar en adolescentes y niños mayores de 1 año de edad. Cuando se cambia de insulina basal a Tresiba®, se deberá considerar la reducción de la dosis de insulina basal y de bolo de insulina de manera individual para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011944 emitido mediante Acta 12 SEMNNIMB de 2019, numeral 3.6.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto profesional allegado mediante radicado No. 20191077871
- Inserto para pacientes allegado mediante radicado No. 20191077871
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191077871

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.13. IMMUNORHO 300 mcg

Expediente: 19947719
Radicado: 20191228096
Fecha: 19/11/2019

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interesado: Kedrion S.P.A

Composición: Cada vial de 10 mL contiene Inmunoglobulina humana anti-D 300 mcg

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución para inyección

Indicaciones:

Este medicamento se utiliza en:

- Mujeres Rh(D)-negativas en edad fértil, si el feto es Rh(D)-positivo, para:
 - Profilaxis prenatal planificada
 - Profilaxis prenatal por complicaciones del embarazo, incluidas:
Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o formación de masa en el útero (mola hidatídica), flujo de sangre del feto hacia el torrente sanguíneo de la madre, que generalmente se encuentran separados, o muerte fetal intrauterina, hemorragia transplacentaria como consecuencia de una hemorragia preparto, extracción de líquido amniótico con una jeringa (amniocentesis), biopsia coriónica, procedimientos obstétricos de manipulación, por ejemplo voltear al bebé manualmente para colocarlo en la posición correcta dentro del útero (versión externa), intervenciones invasivas, extracción de sangre del feto desde la vena umbilical (cordocentesis), trauma abdominal contundente o intervención terapéutica fetal dentro del útero.
 - Nacimiento de un bebé Rh(D)-positivo (D, D^{débil}, D^{parcial})

Mujeres en edad fértil Rh(D)-negativas que recibieron transfusiones incompatibles de sangre Rh(D)-positiva u otros productos que contienen glóbulos rojos, por ejemplo, concentrado de plaquetas.

Contraindicaciones:

Si es alérgico (hipersensible) a inmunoglobulinas humanas o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento, especialmente si usted tiene anticuerpos contra IgA.

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico o enfermero antes de utilizar IMMUNORHO.

- IMMUNORHO no debe administrarse por vía intravenosa, debido al riesgo de shock.
- En caso de uso postnatal, se prevé la administración del producto a la madre. No debe administrarse al recién nacido.
- Las reacciones de hipersensibilidad reales aparecen en raras ocasiones, pero pueden presentarse reacciones alérgicas a la inmunoglobulina anti-D (ver Sección 4 “Posibles efectos adversos”)
- IMMUNORHO contiene una pequeña cantidad de IgA. Aunque la inmunoglobulina anti-D se ha utilizado exitosamente en personas con deficiencia de IgA seleccionadas, si usted tiene bajos niveles de IgA, podría desarrollar anticuerpos contra IgA y presentar reacciones anafilácticas después de la administración de productos medicinales derivados de plasma que contienen IgA. En este caso, su médico ponderará los beneficios del tratamiento con IMMUNORHO frente a los riesgos potenciales de reacciones de hipersensibilidad.
- En raras ocasiones la inmunoglobulina humana anti-D puede inducir caída en la presión arterial junto con reacción anafiláctica (ver Sección 4 “Posibles efectos adversos”), incluso si usted recibió inmunoglobulinas humanas previamente y las toleró bien.
- Consulte inmediatamente a su médico si ocurren reacciones de tipo alérgico o anafiláctico. El médico suspenderá la administración del producto y lo tratará dependiendo de la naturaleza y severidad de las reacciones.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Si usted recibe dosis muy altas de inmunoglobulina anti-D después de recibir una transfusión incompatible, puede ocurrir una reacción hemolítica. Por este motivo su médico realizará seguimiento estrecho y evaluará la necesidad de realizar exámenes de sangre especiales.
- Si usted sufre de episodios trombóticos:

En caso de presentar síntomas como disnea, dolor e inflamación de una extremidad, debilidad o entumecimiento en un lado del cuerpo (deficiencia neurológica focal), dolor en el pecho, debe contactar a su médico inmediatamente, es posible que presente un evento trombótico en curso.

Seguridad viral

Cuando los medicamentos se fabrican a partir de sangre o plasma humano, se toman ciertas medidas para prevenir que se transmitan infecciones a los pacientes. Entre estas están:

- Selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para asegurarse de excluir a quienes se encuentran en riesgo de transmitir infecciones.
- Cada donación de plasma y los lotes de plasma (conjunto de varias donaciones) se someten a pruebas para detectar signos de virus/infecciones.
- En el procesamiento de la sangre o el plasma se incluyen pasos de inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano no se puede excluir la posibilidad de que se transmita alguna infección. Esto también aplica en el caso de virus desconocidos o emergentes u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran efectivas contra virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis A no envuelto (VHA).

Las medidas tomadas pueden tener una capacidad limitada frente a virus no envueltos como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no se asocian con infecciones por hepatitis A o por parvovirus B19, posiblemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que se incluyen en el producto, son protectores.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba una dosis de IMMUNORHO se registre el nombre y número de lote del producto para llevar el registro de los lotes utilizados.

Niños

No se requieren medidas o controles específicos.

Otros medicamentos e IMMUNORHO

Por favor informe a su médico o farmacéutico si usted toma, tomó recientemente o podría tomar otros medicamentos.

Niños

Aunque no se han realizado estudios de interacción específicos en la población pediátrica, no se prevén diferencias entre adultos y niños.

Embarazo, lactancia y fertilidad

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



IMMUNORHO está destinado para utilizarse durante el embarazo y puede utilizarse durante la lactancia.

Las inmunoglobulinas se secretan en la leche materna.

No se han realizado estudios en animales sobre el efecto de IMMUNORHO en la fertilidad.

La experiencia clínica con inmunoglobulina humana anti-D sugiere que no se prevén efectos dañinos sobre la fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

IMMUNORHO no tiene efecto, o tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

IMMUNORHO contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 7.8 mg de sodio (el componente principal de la sal de cocina) por vial o jeringa prellenada de 2 ml. Esta cantidad equivale a 0,38% de la cantidad máxima diaria recomendada de ingesta de sodio para un adulto.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los experimentan. A continuación, se listan los efectos adversos que pueden presentarse con productos que contienen inmunoglobulina humana anti-D para administración intramuscular.

Si usted presenta alguno de los siguientes efectos adversos, contacte a su médico o profesional de cuidado de la salud inmediatamente.

- Reacción alérgica (hipersensibilidad)
- Shock anafiláctico

Otros efectos adversos:

- Dolor de cabeza;
- Ritmo cardíaco rápido (taquicardia);
- Presión arterial baja (hipotensión);
- Náuseas, vómito;
- Reacción cutánea, enrojecimiento de la piel (eritema), comezón, prurito;
- Dolor en las articulaciones (artralgia);
- Fiebre, malestar general, escalofríos.
- Reacción en el sitio de inyección: inflamación, dolor, enrojecimiento de la piel (eritema), endurecimiento, sensación de calor, prurito, sarpullido, comezón.

Efectos adversos adicionales en niños

No se dispone de datos específicos sobre población pediátrica.

Interacciones:

Vacunación

IMMUNORHO puede afectar la eficacia de vacunas que contienen virus vivos atenuados, como las vacunas contra el sarampión, la rubeola y las paperas. La aplicación de estas vacunas debe posponerse por tres meses después de la administración de IMMUNORHO.

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento si usted se vacunó en las últimas 2 a 4 semanas. Las inmunoglobulinas anti-D deben administrarse entre 2 y 4 semanas después de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



recibir una vacuna que contiene virus vivos; si se requiere administrar la inmunoglobulina anti-D en un lapso de 2 a 4 semanas después de recibir una vacuna que contiene virus vivos, puede afectarse la eficacia de la vacuna; por lo tanto, su médico debe planear revisar la eficacia de la vacuna.

Exámenes de sangre

Informe a su médico que usted recibió tratamiento con IMMUNORHO si usted o su bebé recién nacido necesitan realizarse exámenes de sangre (pruebas serológicas). Después de recibir este medicamento, los resultados de algunos exámenes de sangre pueden arrojar resultados positivos erróneos debido al aumento transitorio de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, que se transfieren pasivamente a su sangre. Si usted es una madre que recibió este medicamento antes del parto, los resultados de algunos exámenes de sangre para detectar anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo, prueba de antiglobulina (prueba de Coombs) en la sangre de su bebé recién nacido también pueden verse afectados.

Instrucciones para utilización adecuada

IMMUNORHO no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Vía de administración: IMMUNORHO debe administrarse por vía intramuscular.

Si se requiere administrar un gran volumen (> 2 ml para niños o > 5 ml para adultos) se recomienda dividir la dosis y administrar en diferentes sitios.

Si la administración intramuscular está contraindicada (trastornos de sangrado) se debe utilizar un producto alternativo para administración intravenosa.

Dosificación y grupo etario:

Grupo etario: Niños y adultos

Dosificación:

La dosis de inmunoglobulina anti-D debe determinarse según el nivel de exposición a glóbulos rojos Rh(D)-positivos y teniendo en cuenta que 0,5 ml de glóbulos rojos Rh(D)-positivos empacados o 1 ml de sangre Rh(D)-positiva se neutralizan con aproximadamente 10 microgramos (50 UI) de inmunoglobulina anti-D.

También se debe tener en cuenta la dosis y el programa de dosis de inmunoglobulina humana anti-D para administración intramuscular recomendado en otras guías oficiales o en las guías de los Estados Miembros para la Prevención de Inmunización contra Rh(D) en mujeres Rh(D)-negativas:

- Profilaxis prenatal: según las recomendaciones generales, las dosis que se administran generalmente oscilan entre 50 y 330 microgramos o entre 250 y 1650 UI.
 - Profilaxis prenatal planificada:
Una dosis única entre las 28 y 30 semanas de gestación o dos dosis, una en la semana 28 y otra en la semana 34.
 - Profilaxis prenatal por complicaciones del embarazo:
Debe administrarse una dosis única tan pronto como sea posible en un lapso de 72 horas y, en caso de ser necesario, repetirse la administración a intervalos de 6 a 12 semanas durante el embarazo.
- Profilaxis postnatal. Según las recomendaciones generales, las dosis que se administran generalmente oscilan entre 100 y 300 microgramos o 500 – 1500 UI. Si se

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administra la dosis más baja (100 microgramos o 500 UI), debe realizarse una prueba de la cantidad de hemorragia materno fetal.

Para utilización postnatal, el producto debe administrarse a la madre tan pronto como sea posible en un lapso de 72 horas desde el nacimiento del infante Rh-positivo (D, D^{débil}, D^{parcial}). Si transcurren más de 72 horas, el producto debe administrarse tan pronto como sea posible sin demora.

La dosis postnatal debe administrarse incluso si se administró profilaxis prenatal e incluso si se observa actividad residual de la profilaxis prenatal en el suero de la madre.

Si se sospecha una gran hemorragia materno-fetal (> 4 ml [0,7%-0,8% de la mujer]), por ejemplo, en caso de anemia fetal/neonatal o muerte fetal intrauterina, debe determinarse su alcance mediante un método adecuado, por ejemplo, prueba de dilución ácida Kleihauer-Betke para detectar HbF fetal (hemoglobina fetal) o citometría de flujo que identifica específicamente células Rh(D)-positivas. Deben administrarse dosis adicionales de inmunoglobulina anti-D según sea necesario (10 microgramos o 50 UI por 0,5 ml de glóbulos rojos fetales).

Transfusiones incompatibles de glóbulos rojos

La dosis recomendada es 20 microgramos (100 UI) de inmunoglobulina anti-D por cada 2 ml de sangre Rh(D)-positiva transfundida o por cada ml de concentrado. Se recomienda consultar a un especialista en medicina transfusional para evaluar la posibilidad de realizar un procedimiento de intercambio de glóbulos rojos para disminuir la carga de glóbulos rojos D-positivos en la circulación y para definir la dosis de inmunoglobulina anti-D requerida para suprimir la inmunización. Deben realizarse pruebas de seguimiento para detectar glóbulos rojos D-positivos cada 48 horas y se debe administrar anti-D adicional hasta que no existan glóbulos rojos D-positivos detectables en la circulación. En cualquier caso, debido al riesgo potencial de hemólisis se sugiere no exceder una dosis máxima de 3000 microgramos (15.000 IU).

Se recomienda la utilización de un producto alternativo para administración intravenosa, puesto que se alcanzarán los niveles adecuados de plasma de forma inmediata. Si no se encuentra disponible un producto para administración intravenosa, se debe administrar el volumen necesario por vía intramuscular en el lapso de varios días.

Tromboembolismo

Algunos eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluido infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar se han asociado con el uso de inmunoglobulinas. Aunque no se han observado eventos tromboembólicos en pacientes que reciben IMMUNORHO, estos pacientes deben hidratarse lo suficiente antes de utilizar inmunoglobulinas. Debe ejercerse precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (como hipertensión, diabetes mellitus o antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con alteraciones trombofílicas adquiridas o hereditarias, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes severamente hipovolémicos, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre), especialmente cuando se prescriben altas dosis de IMMUNORHO.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de eventos tromboembólicos incluidos disnea, dolor e inflamación en una extremidad, deficiencia neurológica focal y dolor en el pecho, y debe indicarse a los pacientes que contacten a su médico inmediatamente si se presentan los síntomas.



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 proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191228096

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, plan de gestión de riesgos (PGR) y laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.14. TISSEEL® CONGELADO

Expediente: 20002144
Radicado: 20191220346
Fecha: 12/19/2019
Interesado: Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada mL de solución de Componente 1 contiene (72 - 110) mg de Proteína Coagulable Humana que contiene Fibrinógeno humano, 3000 KI / mL de Aprotinina acetato (sintética)
Cada mL de solución de Componente 2 contiene 500 UI de Trombina humana, 40 µmol de Cloruro de calcio dihidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Se emplea como tratamiento de apoyo cuando los métodos quirúrgicos tradicionales parecen ser insuficientes:

- para mejorar la hemostasia
- como adhesivo de tejidos, para mejorar la curación de heridas o para sellar suturas en cirugía vascular y en el tracto gastrointestinal, en procedimientos en el sistema nervioso y en intervenciones quirúrgicas en donde es posible el contacto con el líquido cerebroespinal o la duramadre (p.ej., ENT, cirugía oftálmica y cerebral).
- para el pegado de tejidos; p.ej., para unir injertos de piel.

También es eficaz en pacientes que son tratados con la preparación inhibidora de la coagulación Heparina.

Contraindicaciones:

No use TISSEEL:

- si es hipersensible (alérgico) a cualquiera de las sustancias activas, proteína sintética o cualquiera de los demás ingredientes de TISSEEL.
- para hemorragias venosas o arteriales intensas. En esta situación no se recomienda la administración de TISSEEL solo.
- TISSEEL no debe ser inyectado en los vasos sanguíneos (venas o arterias). Como TISSEEL forma un coágulo en el sitio de administración, la inyección en un vaso sanguíneo

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



puede provocar la formación de coágulos sanguíneos en ese sitio. Si estos coágulos son arrastrados al torrente sanguíneo pueden ocasionar complicaciones que amenacen la vida.

Precauciones y advertencias: (Del documento)

Tenga especial cuidado con TISSEEL

- porque pueden presentarse reacciones alérgicas de hipersensibilidad.

Las primeras señales de una reacción alérgica pueden ser:

- enrojecimiento temporal de la piel
- picazón (prurito)
- urticaria
- náusea, vómito
- indisposición general
- escalofríos
- tensión en el pecho
- hinchazón de labios y lengua
- dificultades para respirar/ disnea
- disminución de la presión arterial
- aumento o disminución en la frecuencia del pulso

Cuando se presente cualquiera de estos síntomas, inmediatamente debe discontinuarse la aplicación. Los síntomas graves requieren tratamiento de urgencia inmediato.

- porque Tisseel contiene una proteína sintética conocida como aprotinina. Incluso si esta proteína se aplica sólo en pequeñas cantidades y únicamente en la superficie de la herida, existe el riesgo de ocasionar una reacción alérgica grave. El riesgo parece aumentar en pacientes que han recibido anteriormente TISSEEL o aprotinina, incluso si fue bien tolerado durante la aplicación anterior. Por tanto, cualquier uso de aprotinina o productos que contengan aprotinina debe documentarse en el historial médico. Como la aprotinina sintética es idéntica estructuralmente a la aprotinina bovina, el uso de TISSEEL en pacientes con alergias a la aprotinina bovina debe ser cuidadosamente evaluado.

- porque pueden derivarse complicaciones que amenacen la vida por coágulos sanguíneos arrastrados al torrente sanguíneo a partir de la inyección accidental en un vaso sanguíneo. En particular, durante la cirugía coronaria el médico debe tener especial cuidado en no inyectar TISSEEL en un vaso sanguíneo. Es igualmente importante que se evite la inyección en la mucosa nasal, ya que puede ocasionar coágulos sanguíneos en el área de la arteria oftálmica.

- porque existe un riesgo de dañar el tejido local en caso de inyectar en el mismo.
- para evitar el sellado del tejido en sitios no deseados. Por lo tanto, antes de la administración, debe tenerse cuidado de cubrir todas las partes del cuerpo fuera del área de tratamiento para evitar la adherencia de tejido en sitios no deseados.
- porque el grosor excesivo del coágulo de fibrina puede tener un efecto negativo sobre la eficacia del producto y la curación de la herida. Por consiguiente, TISSEEL debe aplicarse como una capa delgada.

Se debe tener precaución al aplicar TISSEEL usando gas presurizado. Se han registrado casos de embolia gaseosa (aire que entra en la circulación y puede ser serio o fatal) con el uso de dispositivos con reguladores de presión para la aplicación de TISSEEL. Este evento parece estar relacionado con el uso de dispositivos aspersores a presiones mayores y una distancia más cercana a la superficie del tejido de las recomendadas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Este riesgo parece mayor cuando los sellantes de fibrina son aplicados en spray con aire en comparación con el CO₂, por lo cual TISSEEL no puede ser excluido cuando es rociado en una herida abierta.

Cuando se aplique TISSEEL con un dispositivo aspersor, la presión y distancia deben estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante del dispositivo y debe precaver al usuario sobre la aplicación de TISSEEL con dispositivos fabricados por otros fabricantes y no aprobados para el uso con TISSEEL.

Se debe monitorear los cambios en la presión sanguínea, pulso, saturación de oxígeno y CO₂ cuando se administre TISSEEL debido al riesgo de embolia gaseosa.

Reacciones adversas:

Como todos los productos medicinales, TISSEEL puede ocasionar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan. Si cualquiera de estos efectos se agrava, o si observa algún efecto secundario no mencionado en este folleto, por favor avise a su médico o farmacéutico.

En los pacientes que son tratados con sellantes de fibrina, pueden presentarse reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. Aunque se presentan rara vez, pueden ser intensas.

Los primeros signos de una reacción alérgica pueden ser:

- enrojecimiento pasajero de la piel (“rubor”)
- picazón (prurito)
- urticaria
- náusea, vómito
- dolor de cabeza
- letargia
- agitación
- sensación de escozor y quemadura en el sitio de aplicación
- hormigueo
- escalofríos
- tensión en el pecho
- inflamación de labios, lengua, garganta (los cuales pueden tener como resultado dificultad para respirar y/o tragar)
- dificultades para respirar
- baja presión arterial
- aumento o disminución en la frecuencia del pulso
- pérdida de conciencia debido a la disminución de la presión arterial

En casos aislados, estas reacciones pueden avanzar y convertirse en reacciones alérgicas graves (anafilaxia). Estas reacciones pueden observarse especialmente si la preparación es aplicada de manera repetida o si se administra a pacientes que se sabe son hipersensibles a la aprotinina (véase la Sección 4.4) o a cualquier otro componente del producto.

Incluso si el tratamiento repetido con TISSEEL fue bien tolerado, la administración posterior de TISSEEL o una infusión de aprotinina puede ocasionar reacciones alérgicas (anafilácticas) graves.

El equipo de cirugía es consciente del riesgo que representan las reacciones de este tipo e inmediatamente interrumpirán la aplicación de TISSEEL ante la presencia de los primeros signos de hipersensibilidad. En el caso de síntomas severos se tomarán medidas de emergencia.



La inyección de TISSEEL en tejidos suaves puede llevar a daño en el tejido local. La inyección de TISSEEL en vasos sanguíneos (venas o arterias) puede llevar a la formación de trombos.

En raras ocasiones pueden presentarse anticuerpos contra los componentes del sellante de fibrina.

*La introducción de aire o burbujas de aire en el sistema vascular ha ocurrido cuando TISSEEL es aplicado con dispositivos usando aire presurizado o gas; es considerado que la causa de este evento es un uso inapropiado del dispositivo aspersor (por ejemplo, el uso de presiones más altas a las recomendadas y mayor proximidad a la superficie del tejido).

Interacciones:

No se conocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al igual que con productos comparables o soluciones de trombina, el producto puede ser destruido por el contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (p.ej., soluciones antisépticas). Debe tenerse cuidado de remover estas sustancias tanto como sea posible antes de aplicar el producto.

Vía de administración: Epilesional

Dosificación y grupo etario:

La dosis que se administrará siempre estará guiada por los requerimientos particulares.

La dosis y aplicación dependen de diversos factores, como el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área afectada, el modo de aplicación propuesto y el número de aplicaciones. Su médico decidirá qué tanto se necesitará y administrará lo suficiente para formar una capa delgada y uniforme sobre la lesión. Si la cantidad no parece ser suficiente, puede repetirse la aplicación.

En estudios clínicos, se administraron dosis individuales de 4 a 20 mL. Para algunos procedimientos (p.ej., lesiones del hígado, o el sellado de superficies quemadas grandes), pueden necesitarse volúmenes mayores.

Como guía para el sellado de superficies, 1 paquete de TISSEEL de 2 mL (es decir, 1 mL de solución de Tisseel más 1 mL de solución de trombina) será suficiente para un área de por lo menos 10 cm².

Cuando se rocía la misma cantidad de TISSEEL, será suficiente para cubrir áreas considerablemente más grandes.

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 proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191220346

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, plan de gestión de riesgos (PGR) y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.6.15. PERGOVERIS® 150 UI/75 UI

Expediente: 20013332
Radicado: 20191219028
Fecha: 07/11/2019
Interesado: MERCK S.A.

Composición: Cada vial contiene Hormona Folículo Estimulante humana recombinante - Folitropina Alfa (r-hFSH) 11 mcg equivalente a 150 UI; Hormona Luteinizante humana recombinante - Lutropina Alfa (r-hLH) 3 mcg equivalente a 75 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Pergoveris está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH.

Contraindicaciones:

Pergoveris está contraindicado en pacientes con:

- alergia a folitropina alfa y a lutropina alfa o a cualquiera de los excipientes de Pergoveris
- tumores del hipotálamo o la hipófisis
- ampliación de los ovarios o quistes en los ovarios de etiología desconocida
- hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- carcinoma de útero, ovario o mamario

Pergoveris no debe ser utilizado cuando no se pueda obtener una respuesta eficaz, tales como:

- insuficiencia ovárica primaria
- malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- miomas uterinos incompatibles con el embarazo

Precauciones y advertencias:

Pergoveris contiene sustancias potentes de gonadotropina capaces de causar reacciones adversas de leves a graves, y solo debe ser utilizado por médicos que están muy familiarizados con los problemas de infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con Gonadotropinas requiere un compromiso de tiempo por parte de los médicos y profesionales de la salud, así como la disponibilidad de instalaciones adecuadas de control. El uso seguro y eficaz de Pergoveris en las mujeres, requiere el control regular de la respuesta ovárica, por medio de ultrasonido, por si solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero. Entre pacientes, puede haber un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH; una respuesta baja a FSH/LH en algunas pacientes y una respuesta más exagerada en otras. A las mujeres, se les debe administrar, la dosis efectiva más baja relacionada al objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Pergoveris debe realizarse únicamente por aquellos pacientes que estén bien motivados, debidamente capacitados y que tengan acceso a asesoramiento de expertos.

La primera inyección de Pergoveris debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Pergoveris contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, que esta esencialmente "exento de sodio".

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Porfiria

Los pacientes con porfiria o antecedentes familiares de porfiria deben controlarse minuciosamente durante el tratamiento con Pergoveris. El tratamiento puede interrumpirse si hay un deterioro de la enfermedad o a la primera presentación de dicha condición.

Tratamiento en Mujeres

Antes de iniciar tratamiento, deben evaluarse apropiadamente, la infertilidad de la pareja y las supuestas contraindicaciones para el embarazo. En particular, las pacientes deben ser evaluadas para descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hyperprolactinemia y el tratamiento específico debe ser administrado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

Un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada, es un cierto grado de hinchazón de los ovarios. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y se revierte sin tratamiento.

A diferencia de la hinchazón de los ovarios sin complicaciones, OHSS es una condición que puede manifestarse en diferentes grados crecientes de gravedad. Incluye una hinchazón de los ovarios pronunciada, un aumento de los esteroides sexuales en suero, y un aumento en la permeabilidad vascular, que puede resultar en una acumulación de fluidos en el peritoneo, pleural y raramente en las cavidades pericárdicas.

Manifestaciones leves de OHSS incluyen; dolor abdominal, malestar y distensión abdominal, e hinchazón de los ovarios.

OHSS moderado, puede adicionalmente presentar náuseas, vómitos, evidencia de ascitis evaluado por ultrasonido y claramente la hinchazón de los ovarios.

OHSS grave, incluye, además, síntomas como una hinchazón grave de los ovarios, un aumento de peso, disnea u oliguria.

La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio de los electrolitos, hemoperitoneo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, puede complicarse el OHSS grave, debido a una torsión de los ovarios o eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar, accidente isquémico o infarto del miocardio.

Factores de riesgo independientes que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar OHSS incluyen: temprana edad, cuerpo de masa delgada, síndrome de ovarios poliquístico, aumento de dosis de gonadotropinas exógenas, altos niveles de estradiol absoluto o niveles de estradiol en suero en rápido aumento y episodios previos de OHSS, un gran número de folículos ováricos en desarrollo y un gran número de ovocitos recuperados durante los ciclos de ART.

La adherencia a la dosis y régimen de administración recomendados de Pergoveris y FSH pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. El seguimiento de los ciclos de estimulación por medio de ecografías, así como mediciones de estradiol son recomendados para identificar tempranamente factores de riesgo.



Hay evidencia que sugiere que la hCG desempeña un rol clave en la activación de OHSS y que el síndrome pueda ser más grave y más prolongado si se produce el embarazo. Por lo tanto, si se presentan síntomas de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG se suspenda y se le aconseja al paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. Como OHSS puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas) o durante varios días, para convertirse en un cuadro clínico grave, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

A menudo, OHSS ocurre después que el tratamiento hormonal ha sido discontinuado y llega a alcanzar su máximo alrededor de siete a diez días después del tratamiento. Por lo general, OHSS se resuelve espontáneamente con el inicio de la menstruación. Por lo tanto, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Si se produce OHSS grave, se recomienda, si aún sigue en curso, que se interrumpa el tratamiento con gonadotropina, que el paciente sea hospitalizado y se inicie el tratamiento apropiado.

Este síndrome ocurre con mayor incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Si se asume el riesgo de OHSS, se debe tener en cuenta la interrupción del tratamiento.

Embarazo Múltiple

Aumenta, la incidencia de embarazos múltiples, en pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, en comparación con la concepción natural. La mayoría de los casos, las concepciones múltiples resultan en gemelos.

Para minimizar el riesgo de embarazos múltiples de alto orden, se recomienda controlar la respuesta ovárica.

Se les debe informar a las pacientes, del posible riesgo de nacimientos múltiples, antes de iniciar el tratamiento. Se debe tomar en cuenta la interrupción del tratamiento, cuando se asume el riesgo de embarazos múltiples.

Pérdida de Embarazo

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto o aborto involuntario es mayor en pacientes sometidas a estimulación folicular para inducir la ovulación, que en comparación con la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen riesgo de un embarazo ectópico, ya sea que el embarazo ocurra por concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad. Se reportó que la prevalencia de un embarazo ectópico después de ART es mayor que en la población en general.

Neoplasias del Sistema Reproductor

Ha habido casos de neoplasias, tanto benignos como malignos, de los ovarios y otros del sistema reproductor, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.



Anomalías congénitas

La prevalencia de anomalías congénitas después de ART puede ser ligeramente superior a la concepción espontánea. Aunque no es claro si está relacionado a factores inherentes a la infertilidad de la pareja o los procedimientos de ART. Con base a los datos generados durante los ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización, no hay evidencia de que el uso de gonadotropina aumente el riesgo de anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes que reciban tratamientos de infertilidad.

Eventos tromboembólicos

En las mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo de eventos tromboembólicos generalmente conocidos, como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropina puede aumentar aún más el riesgo de empeoramiento o aparición de este tipo de eventos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina deben sopesar los riesgos.

Sin embargo, cabe señalar que el embarazo en sí, así como también el OHSS, conllevan un riesgo de eventos tromboembólicos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de Pergoveris en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Reacciones adversas:

Pergoveris contiene sustancias potentes de gonadotropina capaces de causar reacciones adversas de leves a graves, y solo debe ser utilizado por médicos que están muy familiarizados con los problemas de infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con Gonadotropinas requiere un compromiso de tiempo por parte de los médicos y profesionales de la salud, así como la disponibilidad de instalaciones adecuadas de control. El uso seguro y eficaz de Pergoveris en las mujeres, requiere el control regular de la respuesta ovárica, por medio de ultrasonido, por si solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero. Entre pacientes, puede haber un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH; una respuesta baja a FSH/LH en algunas pacientes y una respuesta más exagerada en otras. A las mujeres, se les debe administrar, la dosis efectiva más baja relacionada al objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Pergoveris debe realizarse únicamente por aquellos pacientes que estén bien motivados, debidamente capacitados y que tengan acceso a asesoramiento de expertos.

La primera inyección de Pergoveris debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Pergoveris contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, que esta esencialmente “exento de sodio”.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o antecedentes familiares de porfiria deben controlarse minuciosamente durante el tratamiento con Pergoveris. El tratamiento puede interrumpirse si hay un deterioro de la enfermedad o a la primera presentación de dicha condición.

Tratamiento en Mujeres

Antes de iniciar tratamiento, deben evaluarse apropiadamente, la infertilidad de la pareja y las supuestas contraindicaciones para el embarazo. En particular, las pacientes deben ser

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



evaluadas para descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y el tratamiento específico debe ser administrado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

Un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada, es un cierto grado de hinchazón de los ovarios. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y se revierte sin tratamiento.

A diferencia de la hinchazón de los ovarios sin complicaciones, OHSS es una condición que puede manifestarse en diferentes grados crecientes de gravedad. Incluye una hinchazón de los ovarios pronunciada, un aumento de los esteroides sexuales en suero, y un aumento en la permeabilidad vascular, que puede resultar en una acumulación de fluidos en el peritoneo, pleural y raramente en las cavidades pericárdicas.

Manifestaciones leves de OHSS incluyen; dolor abdominal, malestar y distensión abdominal, e hinchazón de los ovarios.

OHSS moderado, puede adicionalmente presentar náuseas, vómitos, evidencia de ascitis evaluado por ultrasonido y claramente la hinchazón de los ovarios.

OHSS grave, incluye, además, síntomas como una hinchazón grave de los ovarios, un aumento de peso, disnea u oliguria.

La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio de los electrolitos, hemoperitoneo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, puede complicarse el OHSS grave, debido a una torsión de los ovarios o eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar, accidente isquémico o infarto del miocardio.

Factores de riesgo independientes que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar OHSS incluyen: temprana edad, cuerpo de masa delgada, síndrome de ovarios poliquístico, aumento de dosis de gonadotropinas exógenas, altos niveles de estradiol absoluto o niveles de estradiol en suero en rápido aumento y episodios previos de OHSS, un gran número de folículos ováricos en desarrollo y un gran número de ovocitos recuperados durante los ciclos de ART.

La adherencia a la dosis y régimen de administración recomendados de Pergoveris y FSH pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. El seguimiento de los ciclos de estimulación por medio de ecografías, así como mediciones de estradiol son recomendados para identificar tempranamente factores de riesgo.

Hay evidencia que sugiere que la hCG desempeña un rol clave en la activación de OHSS y que el síndrome pueda ser más grave y más prolongado si se produce el embarazo. Por lo tanto, si se presentan síntomas de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG se suspenda y se le aconseja al paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. Como OHSS puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas) o durante varios días, para convertirse en un cuadro clínico grave, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

A menudo, OHSS ocurre después que el tratamiento hormonal ha sido discontinuado y llega a alcanzar su máximo alrededor de siete a diez días después del tratamiento. Por lo general, OHSS se resuelve espontáneamente con el inicio de la menstruación. Por lo tanto, los



pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Si se produce OHSS grave, se recomienda, si aún sigue en curso, que se interrumpa el tratamiento con gonadotropina, que el paciente sea hospitalizado y se inicie el tratamiento apropiado.

Este síndrome ocurre con mayor incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Si se asume el riesgo de OHSS, se debe tener en cuenta la interrupción del tratamiento.

Embarazo Múltiple

Aumenta, la incidencia de embarazos múltiples, en pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, en comparación con la concepción natural. La mayoría de los casos, las concepciones múltiples resultan en gemelos.

Para minimizar el riesgo de embarazos múltiples de alto orden, se recomienda controlar la respuesta ovárica.

Se les debe informar a las pacientes, del posible riesgo de nacimientos múltiples, antes de iniciar el tratamiento. Se debe tomar en cuenta la interrupción del tratamiento, cuando se asume el riesgo de embarazos múltiples.

Pérdida de Embarazo

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto o aborto involuntario es mayor en pacientes sometidas a estimulación folicular para inducir la ovulación, que en comparación con la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen riesgo de un embarazo ectópico, ya sea que el embarazo ocurra por concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad. Se reportó que la prevalencia de un embarazo ectópico después de ART es mayor que en la población en general.

Neoplasias del Sistema Reproductor

Ha habido casos de neoplasias, tanto benignos como malignos, de los ovarios y otros del sistema reproductor, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

Anomalías congénitas

La prevalencia de anomalías congénitas después de ART puede ser ligeramente superior a la concepción espontánea. Aunque no es claro si está relacionado a factores inherentes a la infertilidad de la pareja o los procedimientos de ART. Con base a los datos generados durante los ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización, no hay evidencia de que el uso de gonadotropina aumente el riesgo de anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes que reciban tratamientos de infertilidad.

Eventos tromboembólicos

En las mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo de eventos tromboembólicos generalmente conocidos, como antecedentes

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



familiares o personales, el tratamiento con gonadotropina puede aumentar aún más el riesgo de empeoramiento o aparición de este tipo de eventos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina deben sopesar los riesgos.

Sin embargo, cabe señalar que el embarazo en sí, así como también el OHSS, conllevan un riesgo de eventos tromboembólicos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de Pergoveris en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Interacciones:

No se debe administrar Pergoveris en combinación con otros productos farmacéuticos, en la misma inyección, excepto con folitropina alfa, para la cual se ha demostrado, en estudios, que la coadministración no altera significativamente la actividad, estabilidad, farmacocinética, ni propiedades de farmacodinamia de las sustancias activas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Pergoveris debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Pergoveris debe administrarse por vía subcutánea.

El polvo debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso, con el solvente suministrado. Se debe alternar diariamente el sitio de inyección.

Pergoveris es para uso único e inmediato después de la primera apertura y reconstitución.

En mujeres con deficiencia de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrópico), el objetivo de la terapia con Pergoveris es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se libera el ovocito, tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). Pergoveris debe ser administrado en ciclos de inyecciones diarias. El tratamiento puede comenzar en cualquier momento, debido a que estas pacientes son amenorreicas y tienen baja la secreción de estrógeno endógeno.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, evaluado por medio de una ecografía mediante el tamaño folicular y la respuesta estrogénica. Se recomienda comenzar el tratamiento con un vial de Pergoveris diario. La respuesta folicular puede ser insatisfactoria, si se administra menos de un vial diario de Pergoveris, ya que la cantidad de lutropina alfa puede ser insuficiente (ver sección 4.1).

Se ha demostrado en ensayos clínicos que la lutropina alfa en combinación con folitropina alfa, aumentan la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas.

Si se considera apropiado un aumento de la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería ser preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37.5-75 UI, utilizando una preparación de folitropina alfa autorizada. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado de hasta 5 semanas.



Cuando se obtenga una respuesta optima, se debe administrar una sola inyección de 250 mcg de coriogonadotropina alfa (r-hCG) o de 5,000 UI a 10,000 UI de hCG, estas deben ser administradas entre 24-48 horas después de la última inyección de Pergoveris. Se le recomienda al paciente que realice el coito en el día de, y al día siguiente de la administración de r-hCG. Alternativamente, se puede realizar inseminación intrauterina (IUI). Se puede considerar el apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias después de la ovulación con actividad luteotrófica (LH/hCG), pueden dar lugar a un fallo prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. Debe reiniciarse el tratamiento en el ciclo siguiente con una dosis de FSH menor que la del ciclo anterior.

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 proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Basado en MDS version 3.0 allegado mediante radicado No. 20191219028

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.16. BENEFIX® 3000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE

Expediente: 20066911
Radicado: 20191169292
Fecha: 30/08/2019
Interesado: Pfizer S.A.S

Composición:

Cada vial contiene Factor IX de coagulación recombinante (rFIX, Nonacog Alfa) 2000 UI

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster

Precauciones y advertencias:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX® y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurre, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX® mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo, II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

Embarazo.

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX®. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.

Lactancia.

No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto, BeneFIX® debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.

De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX® no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.

Reacciones adversas:

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

Tabla de Reacciones Adversas.				
Grupo de Organos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1 000 a <1/100	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de inyección ^k	
Sistemas linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX ^c		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ^d		Reacción anafiláctica ^o
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^a	Mareos; Disgeusia	Somnolencia; temblor	
Trastornos oculares			Deterioro visual ^l	
Trastornos cardíacos			Taquicardia ^m	
Trastornos vasculares		Flebitis; hipotensión ⁿ ; rubefacción ^f		Síndrome de la vena cava superior ^{op} ; trombosis venosa profunda ^o ; trombosis ^o ; tromboflebitis ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^b		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción ^g ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ⁿ	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho ^h ; reacción en el sitio de infusión ⁱ ; dolor en el sitio de infusión ⁱ	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada ^o
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX ^{o,q}
^a incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis ^b incluyendo tos productiva ^c formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación ^d incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasmo ^e incluyendo disminución de la presión arterial ^f incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia ^g incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular ^h incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho ⁱ incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión ^j incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión ^k incluyendo celulitis ^l incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa ^m incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal ⁿ se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix[®] para tratar un episodio hemorrágico. ^o RAM identificado en postcomercialización ^p síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFix[®] por infusión continua a través de un catéter venoso central ^q Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1.				

Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFIX[®], ver secciones 4.2 y 4.4

Desarrollo de inhibidores.
Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

Uno de 65 pacientes de BeneFix[®] (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix[®] sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.

De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

Interacciones:
No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:
Dosis.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad.

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,8 ± 0,2 (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas

=

Peso corporal (kg)

X

incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)

X

1,2 (UI/kg por UI/dL)*

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad.

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,7 ± 0,3 (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas

=

Peso corporal (kg)

X

incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)

X

1,4 (UI/kg por UI/dL)*

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
Moderada Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
Severa Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis.

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C ≤2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana (ver la sección 5.1)

Población anciana.

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191219028
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191219028

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



requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

**3.6.17 KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg/VIAL
KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 mg/VIAL**

Expediente : 20058197
Radicado : 20191059538 / 20191212645
Fecha : 29/10/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 100 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para la extracción de 5 ml con 20 mg/ml de Trastuzumab emtansina.

Cada vial contiene 160 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para la extracción de 8 ml con 20 mg/ml de Trastuzumab emtansina.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Carcinoma de mama metastásico (CMm)

Kadcyla en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico irresecable que hayan recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones:

Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (T-DM1) o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Los pacientes tratados con Kadcyla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con Kadcyla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyla en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con Kadcyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyly sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de Kadcyly en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de Kadcyly. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 Posología y forma de administración.

No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con transaminasas séricas >2.5 veces el LSN o de bilirrubina total >1.5 veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcyly en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y bilirrubina total concomitante >2 veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) en pacientes tratados con Kadcyly. La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de HNR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (CT) del hígado pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de HNR, el tratamiento con Kadcyly ha de suspenderse definitivamente.

Kadcyly no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyly.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcyly corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda $<40\%$ en pacientes tratados con Kadcyly; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyly y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyly en pacientes con una FEVI $<50\%$, previo a la iniciación del tratamiento. Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyly en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con Kadcyly en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcyly se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (v. 2.6 Reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe interrumpirse el tratamiento con Kadcyly. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcyly.

Reacciones de hipersensibilidad

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con Kadcyly se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

Hemorragia

Con el tratamiento con Kadcyly se han notificado casos de eventos hemorrágicos, incluidas hemorragias en el sistema nervioso central, respiratorias y gastrointestinales. Algunos de estos eventos hemorrágicos tuvieron un desenlace mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante o tratamiento antiplaquetario o presentaban trombocitopenia; en otros casos, no había otros factores de riesgo conocidos. Cuando, desde el punto de vista médico, sea preciso el uso concomitante estos fármacos, deberán usarse con precaución y considerarse la necesidad de un control adicional.

Trombocitopenia

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Durante el tratamiento con Kadcyly debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de Kadcyly. No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcyly hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con Kadcyly se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial. En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcyly debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos con Kadcyly se han observado reacciones secundarias a una extravasación. Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de Kadcyly. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Kadcyly en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Kadcyly se ha evaluado en más de 1871 pacientes en estudios clínicos. En la tabla 6 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcyly en los estudios clínicos.

Categorías de frecuencia utilizadas en este apartado: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 6. Resumen de las RA en los pacientes tratados con Kadcyly Reacción adversa (MedDRA)

Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 1871	Grado 3-5 (%) n = 1871	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	24,9	8,7	Muy frecuente
Anemia	14,6	3,8	Muy frecuente
Neutropenia	8,1	2,6	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo	2,2	0,4	Frecuente
Trastornos oculares			
Sequedad ocular	5,7	0,0	Frecuente
Lagrimación aumentada	4,1	0,0	Frecuente
Visión borrosa	4,0	0,0	Frecuente
Conjuntivitis	3,8	0,0	Frecuente

Trastornos gastrointestinales			
Nauseas	40,0	0,8	Muy frecuente
Estreñimiento	23,7	0,4	Muy frecuente
Vómitos	19,9	1,0	Muy frecuente
Diarrea	19,2	0,7	Muy frecuente
Sequedad de boca	16,0	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	15,9	0,9	Muy frecuente
Estomatitis	15,4	0,1	Muy frecuente
Dispepsia	8,0	0,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Fatiga	36,8	2,5	Muy frecuente
Pirexia	23,0	0,2	Muy frecuente
Astenia	16,3	1,1	Muy frecuente
Escalofríos	10,3	$\leq 0,1$	Muy frecuente
Edema periférico	8,1	0,1	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Insuficiencia hepática	0,1	0,1	Poco frecuente
Hiperplasia regenerativa nodular	0,1	0,0	Poco frecuente
Hipertensión portal	0,3	0,1	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad a fármacos	2,6	0,1	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección urinaria	11,9	0,4	Muy frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Reacción relacionada con la infusión	4,0	0,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Aminotransferasas elevadas	24,2	7,2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	5,3	0,5	Frecuente

Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	11,0	2,4	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	35,5	2,4	Muy frecuente
Artralgias	18,9	0,6	Muy frecuente
Mialgias	12,9	0,3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	28,1	0,6	Muy frecuente
Neuropatía periférica	22,8	1,3	Muy frecuente
Mareos	9,5	0,2	Frecuente
Disgeusia	6,4	0,0	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	11,7	0,2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	24,3	0,4	Muy frecuente
Tos	19,5	0,1	Muy frecuente
Disnea	13,4	1,5	Muy frecuente
Neumonía	0,7	0,1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema	12,4	0,3	Muy frecuente
Prurito	6,0	≤0,1	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia	34,8	2,2	Muy frecuente
Hipertensión arterial	6,5	1,7	Frecuente

Alteraciones analíticas

En la tabla siguiente se recogen las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcyla en el estudio clínico TDM4370g/BO21977.

Tabla 7. Alteraciones analíticas en pacientes del estudio TDM4370g/BO21977

Alteraciones analíticas		Trastuzumab emtansina	
Todos los grados (%)		Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticas			
Bilirrubina elevada	21	<1	0
ASAT elevada	98	8	<1
ALAT elevada	82	5	<1
Hematológicas			
Recuento plaquetario disminuido	85	14	3
Hemoglobina disminuida	63	54	1

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Recuento de neutrófilos disminuido	41	4	<1
Potasio			
Potasio disminuido	35	3	<1

Interacciones:
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con Kadcyly no se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas en el ser humano. Estudios in vitro del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450 in vitro. La coadministración de Kadcyly con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Posología y forma administración

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyly (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

Kadcyly debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcyly deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Kadcyly debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (i.v.). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcyly es de 3,6 mg/kg administrados en infusión i.v. cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de efectos secundarios inaceptables.

La dosis inicial se administrará en una infusión i.v. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcyly pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcyly debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión. Se suspenderá Kadcyly en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Dosis diferidas u omitidas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyła, según las pautas que se presentan en las tablas 1-5.

Tabla 1. Pauta de reducción posológica

Pauta de reducción posológica	Dosis
Dosis inicial	3,6 mg/kg
Primera reducción de la dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	2,4 mg/kg
Necesidad de nueva reducción posológica	Suspender el tratamiento

Tabla 2. Pautas para modificar la dosis por elevación de las transaminasas (ASAT/ALAT)

Grado 2 (>2,5 a ≤5 veces el LSN)	Grado 3 (>5 a ≤20 veces el LSN)	Grado 4 (>20 veces el LSN)
Administrar la misma dosis	No administrar Kadcyła hasta que ASAT/ALAT retornen a un grado ≤2 y reducir entonces la dosis en un nivel.	Retirar Kadcyła

ALAT = alanina-aminotransferasa; ASAT = aspartato-aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad

Tabla 3. Pautas para modificar la dosis por hiperbilirrubinemia

Grado 2 (>1,5 a ≤3 veces el LSN)	Grado 3 (>3 a ≤10 veces el LSN)	Grado 4 (>10 veces el LSN)
No administrar Kadcyła hasta que la bilirrubina total retorne a un grado ≤1 y administrar entonces la misma dosis.	No administrar Kadcyła hasta que la bilirrubina total retorne a un grado ≤1 y reducir entonces la dosis en un nivel.	Retirar Kadcyła

Tabla 4. Pautas para modificar la dosis por trombocitopenia

Grado 3 25.000 a <50.000/mm3	Grado 4 <25.000/mm3
No administrar Kadcyła hasta que la cifra de plaquetas retorne a un grado ≤1 (≤75.000/mm3), y luego tratar con el mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcyła hasta que la cifra de plaquetas retorne a un grado ≤1 (≤75.000/mm3), y luego reducir un nivel de dosis.

Tabla 5. Modificaciones de la dosis por disfunción ventricular izquierda

ICC sintomática	FEVI <40%	FEVI de 40% a ≤45% y disminución ≥10% respecto al valor inicial	FEVI de 40% a ≤45% y disminución <10% respecto al valor inicial	FEVI > 45%
Retirar Kadcyła	No administrar Kadcyła. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es <40%, retirar Kadcyła	No administrar Kadcyła. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas siguientes. Si la FEVI no ha retornado dentro del 10% de los puntos del valor basal, retirar Kadcyła.	Continuar el tratamiento con Kadcyła. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas.	Continuar el tratamiento con Kadcyła.

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

La dosis de Kadcyła no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Pautas posológicas especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis de Kadcyła en pacientes ≥65 años (v. 2.5.4 Uso en geriatría).

Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Kadcyła en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcyła en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para saber si puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcyła no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyła.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011943 emitido mediante Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

1. Evaluación farmacológica



2. Inserto Versión CDS 7.0 de Marzo de 2017 allegado mediante radicado No. 20191059538
3. Información para prescribir Versión CDS 7.0 de Marzo de 2017 allegada mediante radicado No. 20191059538

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 100 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para la extracción de 5 ml con 20 mg/ml de Trastuzumab emtansina.

Cada vial contiene 160 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para la extracción de 8 ml con 20 mg/ml de Trastuzumab emtansina.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Carcinoma de mama metastásico (CMm)

Kadcyla en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico irresecable que hayan recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones:

Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (T-DM1) o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Los pacientes tratados con Kadcyla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con Kadcyla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyla en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con Kadcyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyly sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de Kadcyly en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de Kadcyly. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 Posología y forma de administración.

No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con transaminasas séricas >2.5 veces el LSN o de bilirrubina total >1.5 veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcyly en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y bilirrubina total concomitante >2 veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) en pacientes tratados con Kadcyly. La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de HNR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (CT) del hígado, pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de HNR, el tratamiento con Kadcyly ha de suspenderse definitivamente.

Kadcyly no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyly.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcyly corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda <40% en pacientes tratados con Kadcyly; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyly y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyly en pacientes con una FEVI <50%, previo a la iniciación del tratamiento. Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyly en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con Kadcyly en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcyly se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión,



sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (v. 2.6 Reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe interrumpirse el tratamiento con Kadcyly. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcyly.

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con Kadcyly se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

Hemorragia

Con el tratamiento con Kadcyly se han notificado casos de eventos hemorrágicos, incluidas hemorragias en el sistema nervioso central, respiratorias y gastrointestinales. Algunos de estos eventos hemorrágicos tuvieron un desenlace mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante o tratamiento antiplaquetario o presentaban trombocitopenia; en otros casos, no había otros factores de riesgo conocidos. Cuando, desde el punto de vista médico, sea preciso el uso concomitante estos fármacos, deberán usarse con precaución y considerarse la necesidad de un control adicional.

Trombocitopenia

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Durante el tratamiento con Kadcyly debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de Kadcyly. No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcyly hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con Kadcyly se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial. En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcyly debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos con Kadcyly se han observado reacciones secundarias a una extravasación. Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de Kadcyly. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Kadcyly en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:
Ensayos clínicos

La seguridad de Kadcyly se ha evaluado en más de 1871 pacientes en estudios clínicos. En la tabla 6 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcyly en los estudios clínicos.

Categorías de frecuencia utilizadas en este apartado: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10) o poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100).

Tabla 6. Resumen de las RA en los pacientes tratados con Kadcyly Reacción adversa (MedDRA)

Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 1871	Grado 3-5 (%) n = 1871	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	24,9	8,7	Muy frecuente
Anemia	14,6	3,8	Muy frecuente
Neutropenia	8,1	2,6	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo	2,2	0,4	Frecuente
Trastornos oculares			
Sequedad ocular	5,7	0,0	Frecuente
Lagrimación aumentada	4,1	0,0	Frecuente
Visión borrosa	4,0	0,0	Frecuente
Conjuntivitis	3,8	0,0	Frecuente

Trastornos gastrointestinales			
Nauseas	40,0	0,8	Muy frecuente
Estreñimiento	23,7	0,4	Muy frecuente
Vómitos	19,9	1,0	Muy frecuente
Diarrea	19,2	0,7	Muy frecuente
Sequedad de boca	16,0	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	15,9	0,9	Muy frecuente
Estomatitis	15,4	0,1	Muy frecuente
Dispepsia	8,0	0,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Fatiga	36,8	2,5	Muy frecuente
Pirexia	23,0	0,2	Muy frecuente
Astenia	16,3	1,1	Muy frecuente
Escalofríos	10,3	≤0,1	Muy frecuente
Edema periférico	8,1	0,1	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Insuficiencia hepática	0,1	0,1	Poco frecuente
Hiperplasia regenerativa nodular	0,1	0,0	Poco frecuente

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Hipertensión portal	0,3	0,1	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad a fármacos	2,6	0,1	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección urinaria	11,9	0,4	Muy frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la infusión	4,0	0,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Aminotransferasas elevadas	24,2	7,2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	5,3	0,5	Frecuente

Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	11,0	2,4	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	35,5	2,4	Muy frecuente
Artralgias	18,9	0,6	Muy frecuente
Mialgias	12,9	0,3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	28,1	0,6	Muy frecuente
Neuropatía periférica	22,8	1,3	Muy frecuente
Mareos	9,5	0,2	Frecuente
Disgeusia	6,4	0,0	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	11,7	0,2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	24,3	0,4	Muy frecuente
Tos	19,5	0,1	Muy frecuente
Disnea	13,4	1,5	Muy frecuente
Neumonía	0,7	0,1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema	12,4	0,3	Muy frecuente
Prurito	6,0	≤0,1	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia	34,8	2,2	Muy frecuente
Hipertensión arterial	6,5	1,7	Frecuente

Alteraciones analíticas
En la tabla siguiente se recogen las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcyly en el estudio clínico TDM4370g/BO21977.

Tabla 7. Alteraciones analíticas en pacientes del estudio TDM4370g/BO21977

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Alteraciones analíticas		Trastuzumab emtansina	
Todos los grados (%)		Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticas			
Bilirrubina elevada	21	<1	0
ASAT elevada	98	8	<1
ALAT elevada	82	5	<1
Hematológicas			
Recuento plaquetario disminuido	85	14	3
Hemoglobina disminuida	63	54	1
Recuento de neutrófilos disminuido	41	4	<1
Potasio			
Potasio disminuido	35	3	<1

Interacciones:
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con Kadcyly no se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas en el ser humano. Estudios in vitro del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450 in vitro. La coadministración de Kadcyly con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Posología y forma administración

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyly (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

Kadcyly debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcyly deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice ≥2,0 en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Kadcyly debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (i.v.). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcyly es de 3,6 mg/kg administrados en infusión i.v. cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de efectos secundarios inaceptables.

La dosis inicial se administrará en una infusión i.v. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcyła pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcyła debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión. Se suspenderá Kadcyła en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyła, según las pautas que se presentan en las tablas 1-5.

Tabla 1. Pauta de reducción posológica

Pauta de reducción posológica	Dosis
Dosis inicial	3,6 mg/kg
Primera reducción de la dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	2,4 mg/kg
Necesidad de nueva reducción posológica	Suspender el tratamiento

Tabla 2. Pautas para modificar la dosis por elevación de las transaminasas (ASAT/ALAT)

Grado 2 (>2,5 a ≤5 veces el LSN)	Grado 3 (>5 a ≤20 veces el LSN)	Grado 4 (>20 veces el LSN)
Administrar la misma dosis	No administrar Kadcyła hasta que ASAT/ALAT retornen a un grado ≤2 y reducir entonces la dosis en un nivel.	Retirar Kadcyła

ALAT = alanina-aminotransferasa; ASAT = aspartato-aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad

Tabla 3. Pautas para modificar la dosis por hiperbilirrubinemia

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Grado 2 (>1,5 a ≤3 veces el LSN)	Grado 3 (>3 a ≤10 veces el LSN)	Grado 4 (>10 veces el LSN)
No administrar Kadcyła hasta que la bilirrubina total retorne a un grado ≤1 y administrar entonces la misma dosis.	No administrar Kadcyła hasta que la bilirrubina total retorne a un grado ≤1 y reducir entonces la dosis en un nivel.	Retirar Kadcyła

Tabla 4. Pautas para modificar la dosis por trombocitopenia

Grado 3 25.000 a <50.000/mm3	Grado 4 <25.000/mm3
No administrar Kadcyła hasta que la cifra de plaquetas retorne a un grado ≤1 (≤75.000/mm3), y luego tratar con el mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcyła hasta que la cifra de plaquetas retorne a un grado ≤1 (≤75.000/mm3), y luego reducir un nivel de dosis.

Tabla 5. Modificaciones de la dosis por disfunción ventricular izquierda

ICC sintomática	FEVI <40%	FEVI de 40% a ≤45% y disminución ≥10% respecto al valor inicial	FEVI de 40% a ≤45% y disminución <10% respecto al valor inicial	FEVI > 45%
Retirar Kadcyła	No administrar Kadcyła. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es <40%, retirar Kadcyła	No administrar Kadcyła. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas siguientes. Si la FEVI no ha retornado dentro del 10% de los puntos del valor basal, retirar Kadcyła.	Continuar el tratamiento con Kadcyła. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas.	Continuar el tratamiento con Kadcyła.

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

La dosis de Kadcyła no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Pautas posológicas especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis de Kadcyła en pacientes ≥65 años (v. 2.5.4 Uso en geriatría).

Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Kadcyła en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcyly en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para saber si puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcyly no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyly.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala recomienda aprobar el PGR versión CoreVersión: 4.0, PGR – EU Versión: 7.0 del producto Kadcyly

Por último, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDS 7.0 de Marzo de 2017 e Información para prescribir Versión CDS 7.0 de Marzo de 2017 allegados mediante radicado No. 20191059538.

3.6.18 INFANRIX -IPV-HIB (DTPA-IPV+HIB)

Expediente : 230249
Radicado : 20191050221 / 20191099319 / 20191102205 / 20191217276
Fecha : 05/11/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada dosis (0,5 mL) contiene:

Toxoide diftérico: no menos de 30 UI (25 Lf)
Toxoide tetánico: no menos de 40 UI (10 Lf)

Antígenos de Bordetella pertussis
Toxoide de la tosferina (PT): 25µg
Hemaglutinina filamentosa (FHA) 25µg
Pertactina (PRN): 8µg

Virus de la polio inactivados (IPV)
tipo 1 (cepa Mahoney) 40 unidades antigénicas D
tipo 2 (cepa MEF-1) 8 unidades antigénicas D
tipo 3 (cepa Saukett) 2 unidades antigénicas D

Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b
(polirribosilribitol fosfato, PRP) 10µg

conjugado al toxoide tetánico
como proteína portadora aproximadamente 25µg

Forma farmacéutica: Polvo y suspensión para suspensión inyectable

Indicaciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicado para la inmunización activa de lactantes desde la edad de dos meses, contra difteria, tétanos, pertussis, poliomiелitis y Haemophilus influenzae tipo b.

También está indicado como dosis de refuerzo para niños que han sido previamente inmunizados con antígenos difteria, tétanos y pertussis (DTP), polio y Hib.

Contraindicaciones:

No deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, o a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de vacunas de difteria, tétanos, pertussis, polio inactivada o Hib.

Está contraindicado si el niño ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida que ocurra dentro de los 7 días siguientes a una vacunación previa de una vacuna que contenga pertussis.

Precauciones y advertencias:

Es buena práctica médica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente con relación a una vacunación previa y la posible aparición de reacciones indeseables) y un examen clínico.

Como con otras vacunas, la administración de Infanrix -IPV+Hib debe postergarse en sujetos con enfermedad febril aguda severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Infanrix -IPV+Hib debe administrarse con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que puede ocurrir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Infanrix-IPV+Hib contiene trazas de neomicina y polimixina, por lo que la vacuna debe ser usada con cautela en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de estos antibióticos.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe tenerse siempre disponible el tratamiento médico y supervisión adecuados en el caso infrecuente de producirse una reacción anafiláctica, posterior a la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

No se recomienda el uso de Infanrix-IPV+Hib en adultos, adolescentes o niños de más de 5 años de edad.

Al igual que con todas las vacunas contra difteria, tétanos, y pertussis, la vacuna debe ser administrada por inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo. Es preferible que cada dosis subsecuente se aplique en lugares alternos.

Puede no obtenerse la respuesta inmunológica esperada después de la vacunación en pacientes con inmunosupresión, por ejemplo, pacientes con terapia inmunosupresora.

Si cualquiera de estas reacciones ocurre en una relación temporal a la aplicación de una vacuna que contiene DTP, se debe considerar cuidadosamente la decisión de administrar dosis subsecuentes de vacuna que contenga componente de pertussis. Estas reacciones incluyen:

- temperatura de ≥ 40.0 °C (rectal) dentro de las 48 horas de la vacunación, que no se deba a otra causa identificable;
- colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico-hiporreactivo) en las primeras 48 horas de vacunación;

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- llanto persistente, inconsolable que dure ≥ 3 horas, dentro de las primeras 48 horas de vacunación;
- convulsiones con o sin fiebre, en los primeros 3 días siguientes a la vacunación.

Sin embargo, debido a que estas reacciones no están asociadas a secuela permanente, puede haber circunstancias como una alta incidencia de pertussis, donde los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la pertussis (Pa o Pw) hasta que se haya corregido o estabilizado la condición. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna pertussis deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

No se consideran contraindicaciones una historia de convulsiones febriles, historia familiar de convulsiones, historia familiar de síndrome de muerte súbita del lactante o historia familiar de un suceso adverso después de DTP, IPV y/o vacunación Hib.

La infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación.

Se ha descrito la excreción del antígeno de polisacárido capsular en la orina posterior a la aplicación de vacunas Hib y, por lo tanto, es posible que la detección de antígeno no tenga valor de diagnóstico en caso de sospecha de enfermedad por Hib dentro de 1 a 2 semanas de la vacunación.

Infanrix™-IPV+Hib no se debe administrar de forma intravenosa en ningún caso.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe evitar ni retrasar.

Reacciones adversas:

- Datos de Ensayos Clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 3500 pacientes.

Como se ha observado en DTPa y las combinaciones que lo contienen, se ha comunicado un aumento en la reactogenicidad local y fiebre después de la vacunación de refuerzo con Infanrix-IPV+Hib, respecto del esquema primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$
Muy raras:	$< 1/10,000$

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infecciones de las vías respiratorias superiores

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: pérdida del apetito

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad, llanto anormal, inquietud

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Poco frecuentes: tos, bronquitis, rinorrea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómito

Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos

Poco frecuentes: exantema, urticaria

Raras: prurito, dermatitis

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: reacciones en el sitio de inyección como dolor y enrojecimiento, edema local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección incluyendo induración, edema local en el sitio de inyección (> 50 mm)¹

Poco frecuentes: fiebre² $> 39.5^{\circ}\text{C}$, fatiga, edema difusa de la extremidad inyectada, que ocasionalmente involucra la extremidad adyacente¹

- Datos de post-comercialización

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Trombocitopenia⁴

Trastornos inmunológicos

Reacciones alérgicas (incluyendo anafilácticas³ y anafilactoides)

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones (con o sin fiebre), colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Apnea³

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Edema angioneurótico³

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Edema de toda la extremidad inyectada¹, vesículas en el sitio de inyección³

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



¹Es más probable que los niños tratados en la primera dosis con vacunas contra la tosferina acelular padezcan reacciones de edema después de la vacunación de refuerzo en comparación con los niños tratados inicialmente con vacunas de células completas. Estas reacciones se resuelven en un promedio de 4 días.

²frecuente con la vacunación de refuerzo

³se ha informado con las vacunas que contienen DTPa de GSK

⁴ informado con vacunas D y T

Interacciones:

Como es práctica común en la vacunación pediátrica coadministrar diferentes vacunas en la misma sesión, Infanrix-IPV+Hib puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B.

La vacuna Infanrix-IPV+Hib reconstituida y una vacuna inyectable diferente, deben ser administradas en distintos lugares de inyección.

Como con otras vacunas, podría no obtenerse una respuesta adecuada en pacientes que reciben terapia inmunosupresora o con inmunodeficiencia.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Posología

El esquema primario de vacunación consiste en tres dosis en los primeros 6 meses de vida y puede comenzar desde la edad de dos meses. Se deberá respetar un intervalo de por lo menos un mes entre las dosis subsecuentes.

Se recomienda una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, con un intervalo de al menos 6 meses después de terminar el esquema primario de vacunación.

Método de administración

Infanrix -IPV+Hib se aplica como inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo.

Es preferible alternar las zonas en las siguientes dosis.

Infanrix -IPV+Hib se debe administrar con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que en estos sujetos puede ocurrir sangrado después de una inyección intramuscular. Deberá presionarse firmemente el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

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. 2019011942 emitido mediante Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto GDS 12/IPI 08 (29/09/2016) allegado mediante radicado No. 20191050221
- Información para prescribir GDS 12/IPI 08 (29/09/2016) allegado mediante radicado No. 20191050221

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.19 SIMULECT LIOFILIZADO PARA INYECCION 20 mg / VIAL

Expediente : 229421
Radicado : 20191090425 / 20191171265 / 20191219303
Fecha : 07/11/2019
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 20mg de Basiliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:
Profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal de Novo y debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para micro emulsión y corticosteroides.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al producto o alguno de sus componentes. Debe ser prescrito solo por médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos, la información sobre el uso de inmunosupresores diferentes a ciclosporina y corticoides es limitada embarazo y lactancia, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Precauciones y advertencias:
Generales

Simulect debe ser prescrito únicamente por médicos avezados en la utilización de tratamientos inmunodepresores tras un trasplante de órgano.

Los pacientes que reciban tratamiento con Simulect deben ser atendidos en centros dotados de suficiente personal, de un laboratorio adecuado, de recursos médicos de apoyo y de medicamentos contra las reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han apreciado importantes reacciones de hipersensibilidad aguda (en menos de 24 horas), tanto en la exposición inicial a Simulect como en otra posterior, a saber, reacciones anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, fallo respiratorio y síndrome de fuga capilar. Si la hipersensibilidad es grave, se debe suspender el tratamiento con Simulect de forma inmediata y definitiva, es decir, no se debe administrar ninguna otra dosis. Se debe tener cautela a la hora de administrar nuevamente Simulect a un paciente. Se tienen cada vez más indicios de que ciertos pacientes son más propensos a padecer reacciones de hipersensibilidad. Se trata de pacientes a los que, tras la primera administración de Simulect, se ha debido interrumpir la inmunodepresión concomitante de forma prematura por diversas causas, por ejemplo, debido a que no se efectuó el trasplante o a la pérdida temprana del injerto. En algunos de estos pacientes se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda al repetir la administración de Simulect en un trasplante ulterior.

Neoplasias e infecciones

Los pacientes con trasplante que reciben tratamientos inmunodepresores basados en asociaciones con o sin Simulect son más susceptibles de padecer trastornos linfoproliferativos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



(como linfomas) e infecciones oportunistas (como citomegalovirus). En los ensayos clínicos, la incidencia de infecciones oportunistas fue similar en los pacientes que recibían tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect. En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, no se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas y de trastornos linfoproliferativos entre los tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect.

Vacunas

No se dispone de datos sobre los efectos de las vacunas atenuadas o inactivas o sobre la transmisión de infecciones a través de vacunas atenuadas en los pacientes tratados con Simulect. No se recomienda la administración de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos) a los pacientes inmunodeprimidos. Estos pacientes pueden recibir vacunas inactivadas, pero la respuesta a la vacuna puede depender del grado de inmunodepresión.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Simulect ha sido objeto de cuatro estudios comparativos con placebo, con doble enmascaramiento y aleatorizados, realizados en pacientes con trasplante renal: en dos de estos estudios los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión y corticosteroides (346 y 380 pacientes); en otro estudio los pacientes recibieron al mismo tiempo ciclosporina para microemulsión, azatioprina y corticosteroides (340 pacientes), y en el cuarto, los pacientes recibieron concomitantemente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (123 pacientes).

Simulect también se comparó con un preparado de inmunoglobulinas policlonales dirigidas contra los linfocitos T (ATG/ALG) en un estudio comparativo con tratamiento activo realizado en pacientes que habían recibido un trasplante renal; todos los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (135 pacientes). Los datos de seguridad en pacientes pediátricos se obtuvieron de un estudio farmacocinético y farmacodinámico realizado sin enmascaramiento en receptores de trasplante renal (41 pacientes).

Incidencia de acontecimientos adversos: los datos indican que Simulect no produce más acontecimientos adversos que los que se observan en los receptores de un trasplante a consecuencia de sus enfermedades subyacentes y la administración simultánea de inmunodepresores y otros medicamentos. En los cuatro ensayos comparativos con placebo, los 590 pacientes tratados con la dosis recomendada de Simulect presentaron idéntica pauta de acontecimientos adversos que los 595 pacientes que recibieron el placebo. Simulect no aumentó la incidencia de acontecimientos adversos graves más que el placebo. La incidencia global de acontecimientos adversos asociados al tratamiento en la totalidad de pacientes de los estudios no fue significativamente diferente entre Simulect (7,1%-40%) y el placebo (7,6%-39%). En el estudio comparativo con tratamiento activo, menos pacientes con Simulect (11,4%) que con ATG/ALG (41,5%) padecieron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Antecedentes de uso en adultos: los acontecimientos registrados con mayor frecuencia (>20%) tras la biterapia o triterapia en ambos grupos de tratamiento (Simulect frente al placebo o ATG/ALG) fueron: estreñimiento, infecciones de las vías urinarias, dolor, náuseas, edema periférico, hipertensión, anemia, cefalea, hiperpotasemia, hipercolesterolemia, complicación de la herida quirúrgica, incremento de peso, aumento de creatinina en sangre, hipofosfatemia, diarrea e infección de las vías respiratorias altas. Experiencia pediátrica: los acontecimientos más frecuentes (>20%) tras biterapias en ambas cohortes (<35 kg frente a ≥35 kg de peso) fueron: infecciones de las vías urinarias, hipertricosis, rinitis, fiebre, hipertensión, infección de las vías respiratorias altas e infección vírica, septicemia y estreñimiento.

Incidencia de neoplasias malignas: en todos los estudios, la incidencia global de neoplasias malignas fue semejante entre los grupos que recibieron Simulect o el tratamiento de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



referencia. En términos generales se registró enfermedad linfoproliferativa o linfoma en el 0,1% (1/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 0,3% (2/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en ninguno de los pacientes tratados con ATG/ALG. Se comunicaron otros procesos malignos en el 1,0% (7/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 1,2% (7/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en el 4,6% (3/65) de los pacientes tratados con ATG/ALG.

No se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas o de trastornos linfoproliferativos entre Simulect (7%; 21/295) y el placebo (7%; 21/291) en un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de 5 años.

Incidencia de episodios infecciosos: la incidencia global y la pauta de episodios infecciosos entre los pacientes en biterapia y triterapia fueron similares entre los grupos de Simulect o del placebo (Simulect: 75,9%, placebo o ATG/ALG: 75,6%). La incidencia de infecciones graves fue similar en el grupo de Simulect y en los grupos que recibieron el medicamento de comparación (26,1% y

24,8%, respectivamente). La incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV) tras la administración de biterapias o triterapias fue similar en ambos grupos (14,6% frente a 17,3%). La incidencia y las causas de muerte tras una biterapia o triterapia fueron similares en los grupos de Simulect (2,9%) y del placebo o ATG/ALG (2,6%), siendo las infecciones la causa más común de muerte en ambos grupos de tratamiento (Simulect: 1,3%, placebo o ATG/ALG: 1,4%). En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, la frecuencia y causa de muertes fueron similares en ambos grupos terapéuticos (Simulect: 15%, placebo: 11%), la causa principal de muerte fueron las anomalías cardíacas, como la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio (Simulect: 5%, placebo: 4%).

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto Las comunicaciones espontáneas efectuadas desde la comercialización del producto han permitido identificar las reacciones adversas siguientes, presentadas por clase de órgano, aparato o sistema.

Como estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar su frecuencia con exactitud.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad o anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, fallo cardíaco, hipotensión, taquicardia, fallo respiratorio, síndrome de fuga capilar, síndrome de liberación de citocinas.

Interacciones:

Simulect es una inmunoglobulina, de modo que no cabe esperar que ocurran interacciones farmacológicas de carácter metabólico.

Comedicación habitual en los trasplantes de órganos

En los ensayos clínicos se han administrado junto a Simulect otros medicamentos de uso habitual en los trasplantes de órgano –además de la ciclosporina para microemulsión, corticoesteroides, azatioprina y micofenolato mofetilo–, sin que jamás se observara un aumento de efectos adversos. Entre esos medicamentos figuran antiviricos, antibacterianos y antimicóticos sistémicos, analgésicos y antihipertensores tales como los betabloqueantes o los antagonistas del calcio y los diuréticos.

En los estudios de fase III originales, en los tres primeros meses que siguieron al trasplante, el 14% de los pacientes del grupo de Simulect y el 27% de los pacientes del grupo del placebo padecieron episodios de rechazo agudo que debieron tratarse con anticuerpos (OKT 3 o ATG/ALG), sin que se observara un incremento de acontecimientos adversos ni de infecciones en el grupo de Simulect con respecto al placebo. En tres ensayos clínicos se ha investigado el uso de Simulect asociado a triterapias a base de azatioprina o de micofenolato

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



mofetilo. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 22% en promedio cuando se añadió azatioprina a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 51% en promedio cuando se añadió micofenolato mofetilo a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. El uso de Simulect como parte de una triterapia con azatioprina o micofenolato mofetilo no incrementó los acontecimientos adversos ni las infecciones más que el placebo.

Anticuerpos humanos antimurínicos

En un ensayo clínico donde participaron 172 pacientes tratados con Simulect se observó la formación de anticuerpos humanos antimurínicos, sin valor diagnóstico de la tolerabilidad clínica. La incidencia fue de 2/138 en los pacientes no expuestos a muromonab-CD3 y de 4/34 en los pacientes que recibieron muromonab-CD3 de forma simultánea. El uso de Simulect no impide la administración subsiguiente de un tratamiento con preparados de anticuerpos dirigidos contra linfocitos murinos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Posología

Población destinataria general

Adultos

La dosis total convencional es de 40 mg, que se reparte en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis de 20 mg se proporciona en las dos horas que preceden al trasplante quirúrgico. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante.

La segunda dosis de 20 mg se administra cuatro días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (1-17 años)

En los pacientes pediátricos que pesan menos de 35 kg, la dosis total recomendada es de 20 mg, repartida en dos dosis de 10 mg cada una. En los pacientes pediátricos que pesen 35 kg o más se recomienda una dosis idéntica a la de los adultos, a saber, 40 mg en total, repartida en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis debe administrarse durante las dos horas que preceden al trasplante. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante. La segunda dosis debe administrarse 4 días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

Aunque se dispone de escasos datos sobre el uso de Simulect en personas de edad avanzada, no existen pruebas de que estos pacientes requieran una posología diferente de la de adultos más jóvenes.

Modo de administración

Una vez reconstituido, Simulect puede administrarse en infusión intravenosa durante 20-30 minutos o en bolo intravenoso. En el apartado instrucciones de uso y manipulación se proporciona información sobre la reconstitución de Simulect.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012115 emitido mediante Acta No. 12 de 2019, numeral 3.6.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Ene-2014 allegada mediante radicado No. 20191090425
- Información para prescribir versión Ene-2014 allegada mediante radicado No. 20191090425
- Declaración Sucinta versión Ene 2014 allegada mediante radicado No. 20191090425

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. STEGLATRO TABLETAS RECUBIERTAS (ERTUGLIFLOZINA) (AUDIENCIA)

Radicado : 20191195575
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora audiencia con el fin de exponer argumentos respecto a revisión de los procedimientos asociados al expediente 20146587.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Febrero de 2020 al interesado Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Steglatro® Tabletadas recubiertas (conceptos Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, Acta No. 13 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.4.4 y Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6)

3.7.2. ABCERTIN®

Expediente : 20118253
Radicado : 20191158906 / 20191152315 / 20191209500
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos conceptuar sobre los siguientes puntos:

- En el evento que el INVIMA considere que las anteriores observaciones generen una duda razonable sobre la seguridad, calidad y eficacia sobre el producto Abcertin® con principio activo Imiglucerasa, y de acuerdo con el artículo 26 del Acuerdo 7 de 2017 del Consejo Directivo del INVIMA se solicita realizar una revisión de la información técnico-científica aquí aportada, y de considerarlo procedente se solicite a la Sala Especializada de Medicamentos de Síntesis Química y Biológica de la Comisión Revisora del INVIMA una nueva revisión de la evaluación farmacológica aprobada a través de las Actas 8 y 12 de 2018.

- En caso que no exista una nueva revisión de la información de evaluación farmacológica del producto ABCERTIN® con principio activo Imiglucerasa, se solicita a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos que en la fase de Evaluación Farmacéutica y Legal, se tengan en cuenta los argumentos aquí expuestos, y en el evento que se considere que existe una duda razonable sobre la seguridad, calidad y eficacia sobre el producto Abcertin® con principio activo Imiglucerasa exista un pronunciamiento al respecto sobre la autorización del Registro Sanitario.
- De acuerdo con los argumentos expuestos, en los que se aclaró que es indispensable hacer una diferencia de los productos con sustancia activa Imiglucerasa en su denominación, se solicita, en caso que el registro sanitario del medicamento Abcertin® se conceda, que se realice una distinción en la norma farmacológica en la denominación de la sustancia activa al ser las dos sustancias diferentes en el perfil de glicosilación, contenido de β -glucocerebrosidasa no humana, la oxidación y otros parámetros. Para ello se sugiere la utilización de un prefijo (generalmente letra griega) que permita claramente identificar su origen y con ello un seguimiento farmacológico.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que el proceso seguido en Colombia para la evaluación farmacológica del producto tuvo en cuenta la información presentada por el titular del producto Abcertin, la cual cumplió con la normativa Colombiana y mostró un desarrollo completo consistente en información soporte de caracterización, seguridad y eficacia que fue evaluada, cuestionada y una vez despejadas las dudas se procedió a recomendar la aprobación de la evaluación farmacológica. Por tanto, la Sala ratifica los conceptos emitidos en las Actas 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2 y 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.

La Sala reconoce que el proceso de análisis corresponde a la evaluación de una Imiglucerasa, que demostró atributos, seguridad y eficacia propios que le permitieron a la Sala recomendarlo para continuar con el proceso de Registro Sanitario a la luz del Decreto 677 de 1995.

La Sala realizó una evaluación integral del producto Abcertin que incluyó estudios clínicos, uno de los cuales utilizó como comparador activo el producto Cerezyme.

Respecto al nombre para los principios activos de la referencia, la Sala no tiene competencia para ninguna modificación, toda vez que normativamente en Colombia se emplea la denominación común internacional, la cual es asignada según la instancia correspondiente. Si algún interesado desea diferenciar su DCI, la Sala recomienda hacer el trámite ante la instancia correspondiente.

3.7.3 INDICACIONES SOPORTADAS EN OBJETIVOS SECUNDARIOS (SECONDARY OUTCOMES)

Radicado : 20191210558
Interesado : MD Mosquera Abogados

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los criterios y requerimientos para la aprobación de indicaciones soportadas en objetivos secundarios (secondary outcomes) de los estudios clínicos allegados en un trámite. Adicionalmente se conceptue sobre:

- Se puede presentar una solicitud donde se incluya la indicación principal y la soportada en objetivos secundarios.



- Cuáles son los criterios puntuales que son considerados para aprobar las indicaciones soportadas en los objetivos secundarios del estudio clínico presentado (secondary outcomes), de existir cuales son.
- Es necesario indicar de manera expresa en la solicitud del trámite el interés en que sea evaluado el objetivo secundario del estudio clínico adicional al objetivo principal.
- Como se debe presentar el formulario para la solicitud de indicaciones para este caso.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora da respuesta a las preguntas formuladas por el interesado en los siguientes términos:

- Se puede presentar una solicitud donde se incluya la indicación principal y la soportada en objetivos secundarios.

Respuesta: La Sala solicita al interesado aclarar su pregunta dado que la misma es ambigua, teniendo en cuenta que, la indicación se orienta a delimitar el grupo de pacientes a los cuales les puede servir la intervención y otra cosa son los objetivos del estudio que se orientan a identificar los posibles beneficios y riesgos que puede tener un paciente.

- Cuáles son los criterios puntuales que son considerados para aprobar las indicaciones soportadas en los objetivos secundarios del estudio clínico presentado (secondary outcomes), de existir cuales son.

Respuesta: La Sala hace evaluaciones integrales, incluido el contexto clínico, el soporte de indicaciones debe estar basado en estudios clínicos con el menor riesgo de sesgo posible, con suficiente número de pacientes y tiempo de seguimiento que permitan evidenciar, con suficiente certidumbre, el beneficio clínico y los riesgos de relevancia clínica del medicamento en la indicación.

Debido a que los ECC primariamente se diseñan para resolver la pregunta de investigación representada en el objetivo(s) primario(s), en general, los resultados obtenidos en objetivos secundarios, pueden ser hallazgos más casuales que causales, dado que corresponden a análisis estadísticos adicionales que incrementan la probabilidad de error aleatorio tipo 1, deben ser considerados como soporte de hipótesis para nuevas investigaciones, más que ser considerados demostraciones conclusivas sobre fuerza de asociación o asociación causal.

- Es necesario indicar de manera expresa en la solicitud del trámite el interés en que sea evaluado el objetivo secundario del estudio clínico adicional al objetivo principal.

Respuesta: El interesado podrá presentar de manera expresa en la solicitud, el interés de que sea evaluado el objetivo secundario del estudio clínico, sin embargo, la Sala señala que hace una evaluación integral del conjunto de la información incluidos los estudios clínicos que puedan ser soporte.

- Como se debe presentar el formulario para la solicitud de indicaciones para este caso.

Respuesta: El interesado podrá incluir esta información bien sea en el resumen de experto, en el mismo formulario o el oficio que acompaña la solicitud. La Sala reitera que la solicitud es evaluada de manera integral de acuerdo con la información presentada.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.7.4 BENDAMUSTINA

Radicado : 20191219021
Interesado : Persona natural

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora indicar si la norma farmacológica 6.0.0.0.N10 para el principio activo Bendamustina polvo para reconstituir a solución para infusión 2.5mg/1mL avala la forma farmacéutica solución inyectable para el mismo principio activo en la misma concentración.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la forma farmacéutica solución inyectable en la concentración 2.5mg/1mL para el principio activo de la referencia se encuentra incluido en la norma farmacológica 6.0.0.0.N10.

3.7.5 “ESFUERZO CONSIDERABLE”, NO DIVULGACIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA QUE SE SOLICITA PROTECCIÓN Y EVALUACIÓN DE SIMILITUD DE MOLÉCULAS

Radicado : 20191216078
Interesado : Fundación Ifarma

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

La evaluación del “esfuerzo considerable”:

- Cuál es la definición legal del concepto de “esfuerzo considerable”
- Cuáles son las pruebas solicitadas (información, documentos, entre otros) que el solicitante debe entregar al INVIMA como soporte para demostrar que la obtención de la información no divulgada ha significado un “esfuerzo considerable”
- Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de que el solicitante ha realizado un “esfuerzo considerable”

La evaluación de la no divulgación de la información sobre la que se solicita la protección:

- Cuál es la definición legal del concepto de “información no divulgada”
- Cuáles son las pruebas solicitadas (información, documentos, entre otros) que el solicitante debe entregar al INVIMA como soporte para demostrar que la información sobre la que se solicita protección no ha sido divulgada.
- Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de que la información sobre la que se está solicitando protección no ha sido divulgada.

La evaluación de similitud de las moléculas:

- Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de la similitud entre la molécula sobre la que se está pidiendo la protección y las previamente protegidas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.6 GAMO ®

Expediente: 20038763
Radicado: 2017030103 / 20181162790
Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:
Cada tableta recubierta gastrorresistente contiene 20mg de s-pantoprazol sódico trihidrato equivalente s-pantoprazol

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta enterica con película

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto acerca de la solicitud del titular del registro sanitario, allegada mediante alcance No. 20181162790 del 14/08/2018, donde expresa que se autorice el cambio de la denominación genérica del principio activo s-pantoprazol sódico trihidrato equivalente s-pantoprazol a levopantoprazol, teniendo en cuenta la información farmacológica allegada y la utilidad y ventaja terapéutica de dicha sal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la denominación (S)-(-) pantoprazol es equivalente a levopantoprazol.

3.7.7 TERIPARATIDE

Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto sobre sí los productos con principio activo teriparatide (en Colombia) tienen dentro de sus precauciones y advertencias: convulsiones debido a hipocalcemia.

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

3.7.8 SPINRAZA

Radicado: 20191234754
Fecha: 27/11/2019
Interesado: BIIB Colombia S.A.S.

Se informa a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acerca de la correspondencia allegada por el interesado con referencia "Valor terapéutico y Estado Regulatorio de Spinraza en Colombia"



La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información presentada.

3.7.9. VACUNA TETRAVALENTE EXPERIMENTAL CONTRA EL DENGUE

Radicado: 20191242823
Fecha: 06/12/2019
Interesado: Takeda S.A.S.

Se informa a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acerca de la correspondencia allegada por el interesado con el asunto: Notificación Actualización – Publicación de los resultados de DEN 301 parte1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto.

**3.7.10 BRONCHO VAXOM CÁPSULAS
BRONCHO VAXOM
BRONCHO VAXOM NIÑOS SOBRES**

Radicado: 20191241487
Expediente: 5581 / 24275 / 19942558
Fecha: 05/12/2019
Interesado: Química Suiza Colombia S.A.S.

Se informa a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acerca de la correspondencia allegada por el interesado con el asunto: Nueva Información de Seguridad de los productos que contienen lisados bacterianos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto.

3.8 ACLARACIONES

3.8.1 HYQVIA 100 mg/mL

Expediente : 20091369
Radicado : 20191049155
Interesado : Takeda S.A. y Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Composición:
Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Tratamiento sustitutivo en adultos (= 18 años) en síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia congénitas.
- inmunodeficiencia variable común.
- inmunodeficiencia combinada grave.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Déficits de las subclases de IgG con infecciones recurrentes.

Tratamiento de sustitución en adultos (= 18 años) en mielomas o leucemias linfocíticas crónicas con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de iga cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA.

Hipersensibilidad sistémica a la hialuronidasa o a hialuronidasa humana recombinante.

No debe administrarse de forma intravenosa.

Solicitud: Los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar si es procedente unificar la información del Acta No. 25 de 2015 SEMPB numeral 3.1.3.14, y el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB numeral 3.1.3.19, y por ende indicaciones, precauciones, advertencias, interacciones, posología, grupo etéreo, inserto, IPP y demás información farmacológica para el producto Hyqvia, expediente 20091369. En caso contrario, se solicita se aclare cuáles son las indicaciones para el producto teniendo en cuenta que para la misma composición, concentración, forma farmacéutica y vía de administración posee dos evaluaciones farmacológicas diferentes en dos expedientes (20091369 y 20109713).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.8.2. OGIVRI®

Expediente : 20142329

Radicado : 20181051303

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Composición:

Cada vial contiene 440mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de:

- Aclarar si para el producto OGIVRI® procede la contraindicación “- *Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación: L-histidina, L-histidina Clorhidrato, Trehalosa dihidrato, Polisorbato 20*”. Toda vez que los excipientes: Trehalosa Dihidrato y Polisorbato 20 no hacen parte de la formulación.

- En caso de no ser procedente la citada contraindicación, emitir aclaración del concepto dado en el numeral 3.2.2.6 del Acta 14 de 2018, y recomendar el llamado a revisión de oficio para el producto en referencia, en cuanto ajustar etiquetado, insertos e IPP.

- Emitir concepto en relación al inserto y la IPP presentados mediante radicado No.20191008468 del 18/01/2019, los cuales difieren en redacción en los ítems de indicaciones y contraindicaciones a lo referente a Acta 14 de 2018. Para tal fin se anexa el inserto e IPP que reposa en el expediente.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.6, en el ítem de contraindicaciones, el cual debe figurar como: Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes. Por lo tanto, la Sala considera que debe modificarse los apartes donde se encuentre esta información (Registro, IPP, inserto).

**3.8.3. KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg/VIAL
KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 mg/VIAL**

Expediente : 20058197

Radicado : 20181132848 / 20181242961 / 20191102002

Interesado : Productos Roche S.A.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 numeral 3.6.5 SEMNNIMB, respecto a las contraindicaciones y el inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.8.4. VOTRIENT® 200mg
VOTRIENT® 400mg**

Expediente : 20024562 / 20024563

Radicado : 20191220780

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Pazopanib

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Pazopanib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 06 de 2018 numeral 3.1.2.9 y el Acta No. 19 de 2018 numeral 3.1.2.1 SEMNNIMB, respecto a:

- Referenciar todos los ítems solicitados, además de las indicaciones -Posología, Precauciones y Advertencias y Reacciones adversas- en el Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.2.1, teniendo en cuenta que ésta acta corresponde al último concepto luego de que fuera revisada la respuesta de auto.

- Aclarar que el inserto y declaración sucinta versión 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017, que corresponden a la versión final de la información de seguridad del producto, son los allegados en la respuesta de auto, que corresponden a los radicados: 20181035045 y 20181035055, y no los radicados que se referencian en dicha acta.

- Incluir el texto de advertencias y precauciones en el concepto del Acta No. 06 de 2018, numeral 3.1.2.9, puesto que este ítem fue omitido:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Precauciones y Advertencias:

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (ALAT, aspartato- transaminasa [ASATJ) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad.

La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del National Cancer Institute estadounidense (CTCAE del NC1).

Se deben efectuar pruebas de serología hepática antes de comenzar el tratamiento con Votrient en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores basales de la bilirrubina total N 1,5 veces el LSN y de la ASAT y la ALAT N 2 veces el LSN.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT entre 3 y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALAT vuelva al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a los valores basales.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALAT de 8 veces el LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.
- Si se producen aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del LSN es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Votrient es un inhibidor de UGT1A1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento de la ALAT superior al triple del LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALAT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALAT y debe aplicarse con precaución y con un estricto seguimiento.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la presión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient) y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la presión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 150 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLEPR)

Se han comunicado casos de SEPR/SLEPR asociados a Votrient. Estos síndromes pueden presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y pueden llegar a ser mortales. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR o SLEPR.

Neumopatía intersticial / neumonitis

Se ha notificado la aparición de neumopatía intersticial, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de neumopatía intersticial/neumonitis y suspenderse el tratamiento con Votrient en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones basales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los sujetos que disponían de una medición postinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient sufrieron una hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La presión

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y taquicardias ventriculares helicoidales (torsade de pointes)

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de taquicardias ventriculares helicoidales. Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda una monitorización inicial y periódica de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (el calcio, el magnesio y el potasio) dentro del intervalo normal de valores.

Eventos de trombosis arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes que son más propensos a sufrir eventos tromboticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

Eventos tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado eventos tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

Microangiopatía trombótica

Se han comunicado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia digestiva clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Perforaciones y fistulas gastrointestinales

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fistulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fistulas gastrointestinales.

Cicatrización de las heridas

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular EGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente sufre un síndrome nefrótico.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación en otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos con Votrient en combinación con pemetrexed (carcinoma pulmonar no microcítico [CPNM]) y lapatinib (carcinoma cervicouterino) se suspendieron prematuramente debido a las inquietudes que suscitaron la mayor toxicidad o mortalidad, por lo que no se ha establecido una dosis eficaz y segura del fármaco en combinación con estas pautas terapéuticas. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

Toxicidad en crías de animales

Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano, Votrient no debe administrarse a los menores de 2 años.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras reciben un tratamiento con Votrient.

Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4, la glucoproteína P (GPP) o la proteína

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP). Se debe pensar en escoger otros medicamentos concomitantes que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A 4, la GPP o la BCRP.

CONCEPTO: La Sala aclara el concepto del acta 06 de 2018, numeral numeral 3.1.2.9, en el sentido de incluir el siguiente texto de precauciones y advertencias:

Precauciones y Advertencias:

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (ALAT, aspartato- transaminasa [ASATJ] y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad.

La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del National Cancer Institute estadounidense (CTCAE del NC1).

Se deben efectuar pruebas de serología hepática antes de comenzar el tratamiento con Votrient en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores basales de la bilirrubina total N 1,5 veces el LSN y de la ASAT y la ALAT N 2 veces el LSN.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT entre 3 y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALAT vuelva al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a los valores basales.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALAT de 8 veces el LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.
- Si se producen aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del LSN es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Votrient es un inhibidor de UGT1A1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



confirmado y un aumento de la ALAT superior al triple del LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALAT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALAT y debe aplicarse con precaución y con un estricto seguimiento.

Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la presión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient) y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la presión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 150 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLEPR)

Se han comunicado casos de SEPWSLEPR asociados a Votrient. Estos síndromes pueden presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y pueden llegar a ser mortales. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR o SLEPR.

Neumopatía intersticial / neumonitis

Se ha notificado la aparición de neumopatía intersticial, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de neumopatía intersticial/neumonitis y suspenderse el tratamiento con Votrient en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones basales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los sujetos que disponían de una medición postinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient sufrieron una hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La presión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y taquicardias ventriculares helicoidales (torsade de pointes)

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de taquicardias ventriculares helicoidales. Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda una monitorización inicial y periódica de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (el calcio, el magnesio y el potasio) dentro del intervalo normal de valores.

Eventos de trombosis arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes que son más propensos a sufrir eventos tromboticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

Eventos tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado eventos tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

Microangiopatía trombótica

Se han comunicado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia digestiva clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Perforaciones y fistulas gastrointestinales

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fístulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fístulas gastrointestinales.

Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (EGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente sufre un síndrome nefrótico.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación en otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos con Votrient en combinación con pemetrexed (carcinoma pulmonar no microcítico [CPNM]) y lapatinib (carcinoma cervicouterino) se suspendieron prematuramente debido a las inquietudes que suscitaron la mayor toxicidad o mortalidad, por lo que no se ha establecido una dosis eficaz y segura del fármaco en combinación con estas pautas terapéuticas. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

Toxicidad en crías de animales

Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano, Votrient no debe administrarse a los menores de 2 años.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras reciben un tratamiento con Votrient.

Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4, la glucoproteína P (GPP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP). Se debe pensar en escoger otros medicamentos concomitantes que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A 4, la GPP o la BCRP.

La Sala aclara que la última versión de la información para prescribir e inserto corresponden a las siguientes, las cuales fueron aceptadas en el numeral 3.1.9.18 de la SEM:

- Ref 2019-PSB/GLC-1084-e del 25 de noviembre de 2019
- Aprobación de Declaración sucinta (NSS) Ref 2019-PSB/

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 06 SEMNNIMB de 2018, numeral 3.1.2.9 y Acta No. 19 SEMNNIMB de 2018, numeral 3.1.2.1, en el sentido de:

1. Acta 06 de 2018, numeral 3.1.2.9: Incluir el texto de advertencias y precauciones aprobado, el cual corresponde al siguiente:

Nuevas Precauciones y advertencias:

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (ALAT, aspartato-transaminasa [ASAT]) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del National Cancer Institute estadounidense (CTCAE del NCI).

Se deben efectuar pruebas de serología hepática antes de comenzar el tratamiento con Votrient, en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores basales de la bilirrubina total $\leq 1,5$ veces el LSN y de la ASAT y la ALAT ≤ 2 veces el LSN.

Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT entre 3 y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALAT vuelva al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a los valores basales.

Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALAT de 8 veces el LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



del NCI) o a la situación basal. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

Si se producen aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del LSN es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Votrient es un inhibidor de UGT1A1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento de la ALAT superior al triple del LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALAT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALAT y debe aplicarse con precaución y con un estricto seguimiento.

Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la presión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient) y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la presión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 150 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLEPR)

Se han comunicado casos de SEPR/SLEPR asociados a Votrient. Estos síndromes pueden presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y pueden llegar a ser mortales. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR o SLEPR.

Neumopatía intersticial/neumonitis

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se ha notificado la aparición de neumopatía intersticial, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de neumopatía intersticial/neumonitis y suspenderse el tratamiento con Votrient en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones basales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los sujetos que disponían de una medición postinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient sufrieron una hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclínicas) al aumentar la poscarga. La presión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y taquicardias ventriculares helicoidales (torsade de pointes)

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de taquicardias ventriculares helicoidales. Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda una monitorización inicial y periódica de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (el calcio, el magnesio y el potasio) dentro del intervalo normal de valores.

Eventos de trombosis arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes que son más propensos a sufrir eventos trombóticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

Eventos tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado eventos tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

Microangiopatía trombótica

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han comunicado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia digestiva clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fístulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fístulas gastrointestinales.

Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente sufre un síndrome nefrótico.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación con otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos con Votrient en combinación con pemetrexed (carcinoma pulmonar no microcítico [CPNM]) y lapatinib (carcinoma cervicouterino) se suspendieron prematuramente debido a las inquietudes que suscitaron la mayor toxicidad o mortalidad, por lo que no se ha establecido una dosis eficaz y segura del fármaco en combinación con estas pautas terapéuticas. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

Toxicidad en crías de animales

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano, Votrient no debe administrarse a los menores de 2 años.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras reciben un tratamiento con Votrient.

Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4, la glucoproteína P (GPP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP). Se debe pensar en escoger otros medicamentos concomitantes que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A4, la GPP o la BCRP.

2. Acta 19 de 2018, numeral 3.1.2.1: Incluir como lo solicita el interesado todos los ítems solicitados, además de las indicaciones y aclarar los radicados de la información para prescribir y declaración sucinta aprobados.

Indicaciones:

Carcinoma de células renales:

Votrient® está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico (CCR).

Sarcoma de tejidos blandos (STS)

Votrient® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa.

La eficacia no está demostrada en pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o STS adipocítico.

Nueva dosificación:

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Votrient es de 800 mg por vía oral una vez al día.

Modificación posológica

La modificación de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, debe hacerse en escalones de 200 mg y de forma gradual en función de la tolerabilidad de cada paciente para poder tratar las reacciones adversas. La dosis diaria de Votrient no debe superar los 800 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de Votrient en niños.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis, la frecuencia de administración ni la vía de administración en los pacientes mayores de 65 años.

Disfunción renal

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se espera que la disfunción renal afecte de forma clínicamente significativa la farmacocinética de Votrient, dada la escasa excreción renal de la sustancia activa y de sus metabolitos. No se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min. No se han llevado a cabo estudios de Votrient en pacientes con disfunción renal severa ni en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, por lo que no se recomienda utilizar Votrient en estos pacientes.

Disfunción hepática

No se ha confirmado definitivamente la seguridad ni la farmacocinética de Votrient en pacientes con disfunción hepática preexistente.

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con disfunción hepática leve, determinada por las cifras de alanina-transaminasa (ALAT) y bilirrubina.

Debe reducirse la dosis de Votrient a 200 mg al día en los pacientes con disfunción hepática moderada.

No existen suficientes datos en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total más del triple del límite superior de la normalidad [$\times$ LSN], independientemente de la concentración de ALAT); por lo tanto, no se recomienda usar Votrient en estos pacientes.

Modo de administración

Votrient debe administrarse sin alimentos al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

El comprimido de Votrient debe tomarse entero con agua y no debe partirse ni triturarse. Si se ha omitido una dosis, no debe tomarse si quedan menos de 12 horas para la siguiente.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (ALAT, aspartato-transaminasa [ASAT]) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del National Cancer Institute estadounidense (CTCAE del NCI).

Se deben efectuar pruebas de serología hepática antes de comenzar el tratamiento con Votrient, en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores basales de la bilirrubina total $\leq 1,5$ veces el LSN y de la ASAT y la ALAT ≤ 2 veces el LSN.



Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT entre 3 y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALAT vuelva al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a los valores basales.

Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALAT de 8 veces el LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

Si se producen aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del LSN es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Votrient es un inhibidor de UGT1A1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento de la ALAT superior al triple del LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALAT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALAT y debe aplicarse con precaución y con un estricto seguimiento.

Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la presión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient) y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la presión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 150 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLEPR)

Se han comunicado casos de SEPR/SLEPR asociados a Votrient. Estos síndromes pueden presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión,

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y pueden llegar a ser mortales. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR o SLEPR.

Neumopatía intersticial/neumonitis

Se ha notificado la aparición de neumopatía intersticial, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de neumopatía intersticial/neumonitis y suspenderse el tratamiento con Votrient en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones basales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los sujetos que disponían de una medición postinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient sufrieron una hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La presión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y taquicardias ventriculares helicoidales (torsade de pointes)

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de taquicardias ventriculares helicoidales. Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda una monitorización inicial y periódica de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (el calcio, el magnesio y el potasio) dentro del intervalo normal de valores.

Eventos de trombosis arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes que son más propensos a sufrir eventos trombóticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.



Eventos tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado eventos tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

Microangiopatía trombótica

Se han comunicado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia digestiva clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fístulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fístulas gastrointestinales.

Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente sufre un síndrome nefrótico.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación con otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos con Votrient en combinación con pemetrexed (carcinoma pulmonar no microcítico [CPNM]) y lapatinib (carcinoma cervicouterino) se suspendieron prematuramente debido a las inquietudes que suscitaron la mayor toxicidad o mortalidad, por lo que no se ha establecido una dosis eficaz y segura del

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



fármaco en combinación con estas pautas terapéuticas. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

Toxicidad en crías de animales

Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano, Votrient no debe administrarse a los menores de 2 años.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras reciben un tratamiento con Votrient.

Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4, la glucoproteína P (GPP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP). Se debe pensar en escoger otros medicamentos concomitantes que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A4, la GPP o la BCRP.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el carcinoma de células renales (CCR) se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico para recibir 800 mg de Votrient una vez al día (N = 290) o el placebo (N = 145). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo de Votrient y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el sarcoma de partes blandas (SPB) se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes (N = 369) con SPB avanzado que hubiesen recibido un tratamiento previo con antraciclinas o que no fuesen aptos para este tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient una vez al día (N = 246) o el placebo (N = 123). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses en el grupo de Votrient y de 1,9 meses en el grupo del placebo. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Resumen tabulado de las 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. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema, notificadas en los estudios del CCR (VEG105192) y el SPB (VEG110727)

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Dolor tumoral	♦	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Frecuente	♦
Trombocitopenia	Frecuente	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución de peso	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	♦	Muy frecuente
Disgeusia	Frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Insomnio	♦	Frecuente
Ictus isquémico*	Infrecuente	Infrecuente
Accidente isquémico transitorio*	Frecuente	♦
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (como una reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Infrecuente	Frecuente
Bradicardia (asintomática)	Muy frecuente†	Muy frecuente†
Infarto de miocardio*	Infrecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
Prolongación del intervalo QT*	Frecuente	Frecuente
Taquicardia helicoidal*	Infrecuente	♦
Trastornos vasculares		
Hemorragia cerebral*	Infrecuente	Infrecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Hemorragia gastrointestinal*	Frecuente	Frecuente
Hematuria	Frecuente	Infrecuente
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia pulmonar*	Infrecuente	Frecuente
Eventos tromboembólicos venosos*	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	♦	Muy frecuente
Disfonía	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente
Neumotórax	♦	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Perforación gastrointestinal*	Infrecuente	♦
Fístula gastrointestinal*	Infrecuente	Infrecuente
Aumentos de la lipasa	Frecuente [‡]	♦
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	♦	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Elevación de la alanina-transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Elevación de la aspartato-transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Función hepática anómala*	Frecuente	♦
Hiperbilirrubinemia*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	Frecuente	Muy frecuente
Piel seca	♦	Frecuente
Exantema exfoliativo	♦	Muy frecuente
Despigmentación del cabello	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastorno ungueal	♦	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Muy frecuente

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Exantema	Frecuente	Infrecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor osteomuscular	♦	Muy frecuente
Mialgia	♦	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Astenia	Muy frecuente	Infrecuente
Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	♦	Frecuente
Cansancio	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	♦	Muy frecuente
Visión borrosa	♦	Frecuente

* Para más información, véase el apartado Advertencias y precauciones.

♦: No se consideró que el evento adverso guardase una relación causal con Votrient en el estudio clínico pivotal de esta indicación.

Nota: Los resultados de laboratorio que cumplieron los criterios del CTCAE se registraron como eventos adversos si así los consideraba el investigador.

†: Frecuencia basada en la frecuencia cardíaca (<60 latidos por minuto) y no en los informes de eventos adversos. Una revisión de la base de datos de seguridad de Votrient permitió detectar casos esporádicos de bradicardia sintomática.

‡: En el CCR, la categoría de frecuencia se basa en los datos del estudio complementario de un solo grupo VEG102616.

La neutropenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar se observaron con más frecuencia en los pacientes con ascendencia asiática.

En la Tabla 2 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 2 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG105192)

	Votrient (N=290)				Placebo (N=145)			
	Todos los grados	los	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	los	Grado 3	Grado 4
Parámetros	%		%	%	%		%	%
Hematológicos								

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Bioquímicos						
Aumento de la ALAT	53	10	2	22	1	0
Aumento de la ASAT	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de la glucemia	41	<1	0	33	1	0
Aumento de la bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Reducción del fósforo	34	4	0	11	0	0
Reducción del calcio	33	1	1	26	1	<1
Reducción del sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento del potasio	27	4	<1	23	5	0
Aumento de la creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Reducción del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Reducción de la glucemia	17	0	<1	3	0	0

En la Tabla 3 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del SPB. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 3 **Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG110727)**

Parámetros	Votrient (N=240)			Placebo (N=123)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Bioquímicos						
Aumento de la FAL	32	3	0	23	<1	0
Aumento de la ALAT	46	8	2	18	2	<1
Aumento de la ASAT	51	5	3	22	2	0
Reducción de la albúmina	34	<1	0	21	0	0
Aumento de la glucemia	45	<1	0	35	2	0
Aumento de la bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Reducción del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0

Se han detectado las siguientes reacciones adversas tras la autorización de Votrient para uso comercial. Entre ellas figuran notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves de estudios que siguen en curso, de estudios de farmacología clínica y de estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

Tabla 4 **Reacciones adversas identificadas tras la autorización para uso comercial**

Infecciones e infestaciones	
Frecuente	Infecciones (con o sin neutropenia) (véase el apartado Advertencias y precauciones)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Infrecuente	Policitemia
Infrecuente	Microangiopatía trombótica (que abarca la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico (véase el apartado Advertencias y precauciones)
Trastornos del sistema nervioso	
Rara	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (véase el apartado Advertencias y precauciones)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Flatulencia
Infrecuente	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente	Aumento de la γ-glutamyl-transferasa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente	Artralgia
Frecuente	Espasmos musculares
Trastornos oculares	
Infrecuente	Desprendimiento o desgarro de la retina
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Rara	Neumopatía intersticial/neumonitis (véase el apartado Advertencias y precauciones)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017 y la declaración sucinta 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017 allegados mediante radicados 20181208083/ 20181208086.

De la misma manera, la Sala llama la atención que el interesado sometió una nueva versión de la información para prescribir y declaración sucinta a evaluación mediante los radicados No. 20191244168 y 20191244172 de 09/12/2019, las cuales se encuentran surtiendo el trámite respectivo.

3.8.5. SPRAVATO - ESKETAMINA

Radicado: 20191234155
Expediente: 20154649
Fecha: 27/11/2019
Interesado: Janssen Cilag S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración al concepto del numeral 3.1.1.5 del acta 14 de 2019 SEMNNIMB y se respondan las preguntas allegadas mediante correspondencia:



- ¿Qué considera la Honorable Sala debe ser presentado en términos de data clínica, específicamente relacionado con la seguridad del producto?
- ¿Qué tipo de datos necesitan para solventar sus dudas?
- ¿Cuánto tiempo considera su Honorable Despacho es suficiente para el seguimiento de seguridad del producto?
- ¿Qué parte específicamente del riesgo beneficio es para ustedes la que causa el desbalance hacia el riesgo?
- ¿Podrían señalar en el dossier cuál es específicamente el motivo de su preocupación?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.8.6. SPINRAZA 12 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado: 20191246097
Fecha: 27/11/2019
Interesado: BIIB Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración al concepto del numeral 3.4.1.6 del acta 14 de 2019 SEMNNIMB con respecto a:

- La pertinencia de mantener la indicación limitada pacientes tipo I menores de 6 meses.
- La pertinencia de mantener la indicación limitada en pacientes tipo II y III con escala hammsmith entre 10 y 54 puntos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.8.7. DENG VAXIA®

Expediente: 20121851 / 20094756
Radicado: 2016190062 / 20191173155 / 20191233386
2016190087 / 20191173152 / 20191233381
Fecha: 30/12/2018
Interesado: Sanofi Pasteur S.A.

PRINCIPIO ACTIVO

Virus CYD del dengue, serotipo 1, virus CYD del dengue, serotipo 2, virus CYD del dengue, serotipo 3, virus CYD del dengue, serotipo 4 0,50000 ml vial

Forma farmacéutica
Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones

Dengvaxia® está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 16 años que viven en áreas endémicas.

Contraindicaciones y advertencias

No debe recibir dengvaxia® si usted o su hijo: - es menor de 9 años de edad - es alérgico (hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los otros ingredientes de dengvaxia® que se enumeran en la sección composición. - ha desarrollado una reacción alérgica después de una administración anterior de dengvaxia. Entre las señales de una reacción alérgica se encuentran erupción con comezón, dificultad para respirar e inflamación de la cara y de la lengua. - tiene una enfermedad con fiebre moderada o alta o una enfermedad aguda. en este caso, su médico pospondrá la administración de dengvaxia® hasta que usted o su hijo se haya recuperado. - tiene un sistema inmunitario debilitado, debido a defectos genéticos, infección por el VIH o terapias que afecten al sistema inmunitario (por ejemplo dosis altas de corticoesteroides o quimioterapia).- está embarazada.- está en periodo de lactancia.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la información allegada como alcance mediante radicados 20191173152 y 20191173155 del 05/09/2019 y radicados 20191233381 y 20191233386 del 26/11/2019, solicitud para evaluación de cumplimiento a condicionamientos (incluido el inserto) por parte de la SEMPB de la Evaluación Farmacológica aprobada bajo Resolución 2016042250 del 12/10/2016, emitida en Acta No. 15 de 2016 SEMPB numeral 3.1.1.14, Acta No. 24 de 2016 II parte numeral 3.12.3 y concepto emitido por consulta interna en Acta 5 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.3, respecto al producto de referencia. Lo anterior, como parte de la evaluación del Recurso de Reposición radicado por el interesado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Siendo las 16:00 del día 27 de Febrero de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

JUDITH DEL CARMEN MESTRE
ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018