



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 05 DE 2020 Segunda Parte

13, 14, 15 y 16 DE ABRIL DE 2020

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.6. 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 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
Mariana Acevedo Sánchez
Kelly Johana Ospina Velásquez
Judy Hasleidy Martínez Martínez
Diego Alejandro Gutiérrez Triana
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

Actas No. 04 de 2020

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. VENCLEXTA

Expediente : 20139971
Radicado : 20191120607 / 20201007056
Fecha : 16/01/2020
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Venetoclax
- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Venetoclax
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Venetoclax

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

VENCLEXTA™ en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) que no han recibido tratamiento previo.

Contraindicaciones:

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Precauciones y advertencias:

Síndrome de lisis tumoral

Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales en pacientes con una carga tumoral alta y han sido tratados con Venetoclax.

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT al inicio y durante la fase de aumento progresivo. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal incrementa adicionalmente el riesgo. Se deberá evaluar el riesgo de los pacientes y éstos deberán recibir profilaxis apropiada para el SLT incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitoree las químicas sanguíneas y maneje las anormalidades de manera oportuna. Interrumpa la administración si ello es necesario. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Los inhibidores de P-gp también pueden incrementar la exposición a venetoclax.

Neutropenia

Se ha presentado neutropenia de Grado 3 o 4 en pacientes que han sido tratados con Venetoclax en estudios de combinación y estudios de monoterapia.

La neutropenia puede recurrir con ciclos subsecuentes de tratamiento. Monitoree los conteos sanguíneos completos a lo largo del periodo de tratamiento. Para la neutropenia severa se recomienda interrumpir la administración o reducir la dosis. Considere el uso de medidas de apoyo (incluyendo antimicrobianos) de haber cualquier signo de infección, así como el uso de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF).

Infección seria

Se han reportado infecciones serias, incluyendo eventos de sepsis y eventos con resultados fatal, en pacientes tratados con venetoclax. Monitorear a los pacientes en caso de fiebre y cualquier síntoma de infección y darle tratamiento inmediato. Interrumpir la administración según convenga.

Inmunización

La seguridad y la eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante (o después de) la terapia con Venetoclax no han sido estudiadas. No se deberán administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Venetoclax, ni tampoco después del tratamiento mientras no haya habido recuperación de las células B.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos sobre CLL

CLL14

Se evaluó la seguridad de [venetoclax] en combinación con obinutuzumab comparado con obinutuzumab y clorambucilo en un estudio abierto aleatorizado (1:1) de fase 3 en pacientes con LLC no tratada previamente y afecciones médicas coexistentes. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección de Estudios Clínicos.

En el momento del análisis de datos, la mediana de duración de la exposición a venetoclax fue de 10.5 meses (intervalo: de 1 a 13.5 meses) y de obinutuzumab y clorambucilo durante 6 y 12 ciclos, respectivamente.

En el brazo de venetoclax + obinutuzumab, los eventos adversos condujeron a discontinuación en 16% de los pacientes, reducción de la dosis en 21% de los pacientes e interrupciones de la dosis en 74% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia.

La Tabla 4 proporciona las reacciones adversas reportadas en CLL14. Las reacciones adversas se presentan a continuación por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, tasa y frecuencia. Se definen las siguientes categorías de frecuencia: reacciones 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 desconocida (no

estimable a partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se presentan en orden de seriedad descendente dentro de cada agrupación de frecuencia.

Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y $\geq 5\%$ más alta en todos los grados o $\geq 2\%$ más alta para el Grado 3 o 4 en pacientes tratados con [venetoclax] más obinutuzumab que en los tratados con obinutuzumab más clorambucilo

Reacción adversa por sistema corporal	[Venetoclax] + obinutuzumab (N = 212)	Obinutuzumab + clorambucilo (N = 214)		
	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia ^a	60 (Muy frecuente)	56	62	52
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (Muy frecuente)	4	15	<1
*Incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos				

Otras reacciones adversas reportadas en el brazo de venetoclax + obinutuzumab se presentan a continuación:

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia (17%), neutropenia febril (6%), linfopenia (1%)
- Trastornos gastrointestinales: náuseas (19%), estreñimiento (13%), vómito (10%)
- Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (15%)
- Trastornos de infección e infestación: neumonía (8%), infección de vías respiratorias altas (8%), infección de vías urinarias (5%), sepsis^a (4%)
- Trastornos metabólicos y de la nutrición: hiperuricemia (4%), hiperpotasemia (2%), hiperfosfatemia (2%), hipocalcemia (1%), síndrome de lisis tumoral (1%)
- Investigaciones: aumento de creatinina en sangre (3%)
- ^aIncluye los siguientes términos: sepsis, choque séptico, urosepsis.

MURANO (GO28667)

La seguridad de Venetoclax en combinación con rituximab comparada con la de bendamustina en combinación con rituximab fue evaluada en un estudio de fase 3 abierto (sin enmascaramiento) y aleatorizado en pacientes con CLL que habían recibido al menos una terapia previa. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección “Estudios clínicos”. Al momento del análisis de los datos la duración mediana de la exposición era de 22 meses en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab.

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos en 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron reducciones de la dosis debidas a eventos adversos en 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron interrupciones de la administración a causa de eventos adversos en 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia. La Tabla 5 presenta las reacciones adversas reportadas en el estudio MURANO.

Tabla 5. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y cuya incidencia en los pacientes tratados con Venetoclax más rituximab fue $\geq 5\%$ más alta (todos

los grados) o $\geq 2\%$ más alta (Grado 3 o 4) que en los tratados con bendamustina más rituximab

Reacción adversa por sistema corporal	Venetoclax+ (N = 194)	rituximab	Bendamustina + rituximab (N = 188)	
	Todos los grados % (Frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia	61 (Muy frecuente)	58	44	39
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40 (Muy frecuente)	3	17	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	22 (Muy frecuente)	2	15	1
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Síndrome de lisis tumoral	3 (Frecuente)	3	1	1

Con base en el perfil de seguridad existente de Venetoclax, otras reacciones medicamentosas adversas (de todos los grados) reportadas en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab de MURANO son las siguientes:

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia (16%), neutropenia febril (4%), linfopenia (0%; considerada una reacción adversa basada en el mecanismo de acción)
- Trastornos gastrointestinales: náuseas (21%), estreñimiento (14%), vómito (8%)
- Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (18%)
- Infecciones e infestaciones: neumonía (9%), infecciones del tracto urinario (6%), sepsis (1%)
- Investigaciones: incremento de la creatinina en la sangre (3%),
- Trastornos metabólicos y de la nutrición: hiperpotasemia (6%), hiperfosfatemia (5%), hiperuricemia (4%), hipocalcemia (2%)

Durante el tratamiento con Venetoclax como agente único después de haber sido completado el tratamiento combinado con venetoclax + rituximab, las reacciones adversas de todos los grados reportadas con mayor frecuencia (en $\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea (19%), neutropenia (14%) e infección del tracto respiratorio superior (12%); la reacción adversa de Grado 3 o 4 reportada con mayor frecuencia (en $\geq 2\%$ de los pacientes) fue la de neutropenia (11%).

9.2 Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

El SLT es un riesgo importante identificado al iniciar la administración de Venetoclax.
Leucemia linfocítica crónica

En los estudios de búsqueda de dosis de fase 1 iniciales, los cuales tuvieron una fase de aumento progresivo más corta (2-3 semanas) y una dosis inicial más alta, la incidencia de SLT fue de 13% (10/77; 5 eventos de SLT de laboratorio y 5 de SLT clínico) incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda (uno de los cuales requirió diálisis).



El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación para incorporar medidas profilácticas y de monitoreo. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 10 cm o que presentaban tanto un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ como cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 5 cm fueron hospitalizados para posibilitar una hidratación y un monitoreo más intensivos en el primer día de administración de las dosis de 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento progresivo.

MURANO

En el estudio abierto aleatorizado de fase 3 (MURANO) la incidencia de SLT fue de 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que 77 de 389 pacientes hubieron sido enrolados en el estudio, el protocolo fue enmendado para incluir las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Todos los eventos de SLT ocurrieron durante la fase de aumento progresivo de Venetoclax y se resolvieron dentro de un plazo de 2 días. Los 6 pacientes completaron la fase de aumento progresivo y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de [venetoclax]. No se observó SLT clínico en los pacientes que siguieron la programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas actual y recibieron la aplicación de las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Las tasas de anormalidades de laboratorio relevantes para el SLT de Grado ≥ 3 fueron las siguientes: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

CLL14

En el estudio de fase 3, abierto, aleatorizado (CLL14), la incidencia de TLS fue de 1% (3/212) en pacientes tratados con venetoclax + obinutuzumab. Los tres eventos de TLS se resolvieron y no condujeron al retiro del estudio. La administración de obinutuzumab se retrasó en dos casos en respuesta a los eventos de TLS.

Neutropenia

La neutropenia es un riesgo identificado con el tratamiento con Venetoclax.

MURANO

En el estudio MURANO se reportó neutropenia (de todos los grados) en 61% de los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab. Un 43% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab experimentó interrupción de la administración y un 3% de los pacientes discontinuó la terapia con venetoclax a causa de neutropenia. Se reportó neutropenia de Grado 3 en 32% de los pacientes y neutropenia de Grado 4 en 26% de los pacientes. La duración mediana de la neutropenia de Grado 3 o 4 fue de 8 días (rango: 1-712 días). Las complicaciones clínicas de la neutropenia incluyendo neutropenia febril, infecciones de Grado ≥ 3 e infecciones serias se presentaron con menor frecuencia en los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con las tasas reportadas en los pacientes tratados con bendamustina + rituximab: neutropenia febril, 4% vs. 10%; infecciones de Grado ≥ 3 , 18% vs. 23%; e infecciones serias, 21% vs. 24%.

CLL14

En el estudio CLL14, se reportó neutropenia (todos los grados) en 58% de los pacientes del brazo de venetoclax + obinutuzumab. Cuarenta y uno por ciento experimentaron interrupción de la dosis, 13% tuvieron reducción de la dosis y 2% discontinuaron venetoclax debido a neutropenia. Se reportó neutropenia grado 3 en 25% de los pacientes y

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neutropenia grado 4 en 28% de los pacientes. La mediana de duración de la neutropenia grado 3 o 4 fue de 22 días (intervalo: 2 a 363 días). Se reportaron las siguientes complicaciones de neutropenia en el brazo de venetoclax + obinutuzumab contra el brazo de obinutuzumab + clorambucilo, respectivamente: neutropenia febril 6% contra 4%, grado ≥ 3 infecciones 19% contra 16% e infecciones serias 19% contra 14%.

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Venetoclax

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A

La coadministración de ketoconazol incrementó la C_{max} de venetoclax en un 130% y el ABC_{∞} en un 540%.

La coadministración de ritonavir incrementó la C_{max} de venetoclax en un 140% y el ABC en un 690%.

Comparado con venetoclax 400 mg administrado solo, la coadministración de posaconazol con venetoclax 50 mg y 100 mg resultó en una C_{max} de venetoclax 61% y 86% más alta, respectivamente. El ABC_{24} de venetoclax fue 90% y 144% mayor, respectivamente.

Para pacientes requiriendo el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de la CYP3A (por ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) o inhibidores moderados de la CYP3A (por ej. ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina, dronedarona, fluconazol, verapamilo) administrar la dosis de venetoclax de acuerdo a la Tabla 3. Monitorear a los pacientes más cercanamente buscando signos de toxicidades de venetoclax.

Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Evite los productos de toronja, las naranjas de Sevilla y la carambola (“fruta estrella”) durante el tratamiento con Venetoclax ya que dichos frutos contienen inhibidores de CYP3A.

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La administración concomitante de una dosis única de rifampina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, incrementó la C_{max} de venetoclax en 106% y su AUC_{∞} en 78%.

Evite el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de P-gp (por ej., amiodarona, captopril, carvedilol, ciclosporina, felodipina, quercetina, quinidina, ranolazina, ticagrelor) al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo; si es necesario usar un inhibidor de P-gp, monitoree atentamente al paciente en busca de signos de toxicidades.

Inductores de CYP3A

La administración concomitante una vez al día de rifampina, un inductor potente de CYP3A, redujo la C_{max} de venetoclax en 42% y su AUC_{∞} en 71%. Evite el uso concomitante de Venetoclax con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina o hierba de San Juan) o con inductores moderados de CYP3A (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina). Considere tratamientos alternativos que produzcan menor inducción de CYP3A.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Azitromicina

La administración concomitante de venetoclax con azitromicina redujo la C_{max} en 25% y el AUC_{∞} en 35% de venetoclax. No se necesita un ajuste de la dosis cuando venetoclax es administrado de manera concomitante con azitromicina.

Efectos de Venetoclax sobre otros fármacos

Warfarina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina causó un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el AUC_{∞} de la R-warfarina y la S-warfarina. Puesto que venetoclax no fue administrado hasta alcanzar el estado estacionario, se recomienda que la razón normalizada internacional (INR) sea monitoreada atentamente en los pacientes que reciban warfarina.

Sustratos de P-gp

La administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con digoxina produjo un incremento de 35% de la C_{max} de digoxina y un incremento de 9% de su AUC_{∞} . Por lo tanto, la administración concomitante de sustratos de P-gp que tengan un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, everolimus y sirolimus) con Venetoclax deberá evitarse. Si es necesario usar un sustrato de P-gp con un índice terapéutico estrecho, éste deberá tomarse al menos 6 horas antes de la toma de Venetoclax.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Régimen posológico recomendado

Indique a los pacientes que tomen las tabletas de Venetoclax junto con alimentos y agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de Venetoclax deberán tragarse enteras y no deberán ser masticadas, aplastadas o trituradas antes de ser tragadas.

Programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax

La dosis inicial de Venetoclax es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis de Venetoclax debe ser administrada acorde a una programación de aumento progresivo semanal hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg al cabo de un periodo de 5 semanas tal como se muestra en la Tabla 1. La programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas está diseñada para reducir gradualmente la carga tumoral (reducción de la masa) y para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Tabla 1. Programación de administración para la fase de aumento progresivo en pacientes con LLC

Semana	Dosis diaria de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Semana	Dosis diaria de venetoclax
5	400 mg

Venetoclax en combinación con Obinutuzumab

Venetoclax debe administrarse durante un total de 12 ciclos: 6 ciclos en combinación con obinutuzumab, seguido de 6 ciclos de venetoclax como un agente único.

En el Ciclo 1 Día 1, iniciar la administración de obinutuzumab con 1000 mg (la dosis puede dividirse en 100 mg y 900 mg en los Días 1 y 2, respectivamente). Administrar 1000 mg en los Días 8 y 15 del Ciclo 1, y en el Día 1 de cinco ciclos subsecuentes (total de 6 ciclos, cada 28 días).

En el Ciclo 1 Día 22, iniciar venetoclax de acuerdo con la programación de aumento progresivo (ver la Tabla 1), continuando al Ciclo 2 Día 28. Después de completar la programación de aumento progresivo, los pacientes deben continuar venetoclax con 400 mg una vez al día a partir del Ciclo 3 Día 1 de obinutuzumab hasta el final del Ciclo 12.

Venetoclax en combinación con rituximab

Inicie la administración de rituximab después de que el paciente haya completado la programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax (vea la Tabla 1) y haya recibido la dosis de 400 mg de Venetoclax durante 7 días. Consulte la información de prescripción de rituximab para obtener instrucciones de dosificación, ajustes de dosis y otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios.

Los pacientes deberán continuar con Venetoclax en dosis de 400 mg una vez al día durante 24 meses a partir del Día 1 del Ciclo 1 de rituximab.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Venetoclax y han transcurrido menos de 8 horas desde la hora a la cual suele tomarlo, el paciente deberá tomar la dosis omitida lo antes posible y continuar con la programación de administración diaria normal. Si el paciente omite una dosis y han transcurrido más de 8 horas desde la hora de toma usual, el paciente no deberá tomar la dosis omitida y deberá reanudar la programación de administración usual al siguiente día.

Si el paciente vomita después de tomar la dosis, no deberá tomar una dosis adicional en ese día. El paciente deberá tomar la siguiente dosis prescrita a la hora usual.

Evaluación del riesgo de síndrome de lisis tumoral

Pacientes tratados con venetoclax pueden desarrollar SLT. Ver la sección correspondiente debajo para detalles específicos sobre el manejo.

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase de aumento progresivo de 5 semanas inicial. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un conteo absoluto de linfocitos [ALC] elevado [$\geq 25 \times 10^9/L$]) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La



reducción de la función renal (depuración de creatinina [CrCl] <80 ml/min) incrementa adicionalmente el riesgo. El riesgo puede reducirse conforme la carga tumoral disminuye con el tratamiento con Venetoclax.

Lleve a cabo evaluaciones de la carga tumoral que incluyan una evaluación radiográfica (por ejemplo, una tomografía computarizada). Evalúe la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) en todos los pacientes y corrija las anormalidades preexistentes antes del inicio del tratamiento con Venetoclax.

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

Siga las medidas profilácticas que se señalan a continuación. Utilice medidas más intensivas (incluyendo la hospitalización) conforme el riesgo global se incrementa:

- Hidratación: Asegúrese de que haya una hidratación adecuada antes de iniciar la terapia con Venetoclax y durante toda la fase de aumento progresivo, en especial en el primer día de administración de cada dosis aumentada. Administre líquidos intravenosos según esté indicado con base en el riesgo global de SLT o en el caso de aquellos pacientes que no puedan mantener una hidratación oral adecuada.
- Agentes antihiperuricémicos: Administre agentes que reduzcan el ácido úrico (por ejemplo, alopurinol) a aquellos pacientes que tengan niveles altos de ácido úrico o estén en riesgo de presentar SLT. Comience 2-3 días antes del inicio de la administración de Venetoclax y considere la continuación durante toda la fase de aumento progresivo.
- Evaluaciones de laboratorio:
 - Antes de iniciar la administración: Para todos los pacientes, evalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de Venetoclax para valorar la función renal y corregir las anormalidades preexistentes. Reevalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente de Venetoclax.
 - Después de iniciar la administración: Para los pacientes que estén en riesgo de presentar SLT, monitoree las químicas sanguíneas 6-8 horas y 24 horas después de iniciar la administración de Venetoclax. Corrija las anormalidades de los electrolitos de manera oportuna. No administre la siguiente dosis sino hasta que se hayan evaluado los resultados de química sanguínea de la muestra obtenida tras 24 horas. Siga la misma programación de monitoreo al iniciar la administración de la dosis de 50 mg y, en el caso de los pacientes que continúen estando en riesgo, al iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente.
- Hospitalización: Con base en la evaluación del médico, algunos pacientes (especialmente aquellos que estén en mayor riesgo de presentar SLT) podrían necesitar ser hospitalizados en el día de administración de la primera dosis de Venetoclax para una profilaxis y un monitoreo más intensivos durante las primeras 24 horas. Considere la hospitalización para los subsecuentes aumentos de la dosis con base en la reevaluación del riesgo.

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis. En el caso de los pacientes que hayan tenido una interrupción de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas (fase de aumento progresivo) o una interrupción de más de 2 semanas después de haber completado la fase de aumento progresivo, reevalúe el riesgo de SLT para determinar si es necesario reiniciar con una dosis reducida (por ejemplo, volviendo algunos niveles atrás en la programación de aumento progresivo de la dosis o regresando al principio de ésta).

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Modificación de la dosis a causa de SLT

Si un paciente experimenta cambios de la química sanguínea que sugieran SLT, no administre la dosis de Venetoclax del siguiente día. Si los cambios se resuelven dentro de las 24-48 horas posteriores a la última dosis, reanude el tratamiento con Venetoclax con la misma dosis.

En el caso de los eventos de SLT clínico o de los cambios de la química sanguínea que requieran más de 48 horas para resolverse, reanude el tratamiento con una dosis reducida. Al reanudar el tratamiento con Venetoclax después de una interrupción debida a SLT, siga las instrucciones de Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral.

Modificación de la dosis a causa de otras toxicidades

Suspenda el tratamiento con Venetoclax de presentarse cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, neutropenia de grado 3 con infección o fiebre o toxicidades hematológicas de grado 4 (excepto linfopenia). Para reducir los riesgos de infección asociados con la neutropenia es posible administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con Venetoclax si ello está indicado clínicamente. Una vez que la toxicidad se haya resuelto volviendo a un grado 1 o al nivel basal, la terapia con Venetoclax puede reanudarse en la misma dosis.

Si la toxicidad vuelve a presentarse, y para cualesquiera ocurrencias subsecuentes, siga las pautas de reducción de la dosis que aparecen en la Tabla 2 al reanudar el tratamiento con Venetoclax después de la resolución. Podría aplicarse una reducción más grande de la dosis a discreción del médico.

En el caso de aquellos pacientes que necesiten que la dosis se reduzca a menos de 100 mg durante más de 2 semanas, considere la discontinuación de Venetoclax.

Tabla 2. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento con Venetoclax

Dosis al momento de la interrupción, mg	Dosis al reiniciar, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Continúe con la dosis reducida durante 1 semana antes de incrementar la dosis.	

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax (esto es, C_{max} y ABC) y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. En pacientes con LLC, el uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al inicio de la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Para todos los pacientes, si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, seguir las recomendaciones para el manejo de interacciones droga-droga resumidos en la Tabla 3. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades.

Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Tabla 3. Manejo de interacciones potenciales de venetoclax con inhibidores de la CYP3A

Inhibidores	Inicio y fase incremental	Dosis diaria regular (luego de la fase incremental) ^a
Inhibidor potente de la CYP3A	Contraindicado	Reducir la dosis de venetoclax a 100 mg o menos.
Inhibidor moderado de la CYP3A	Reducir la dosis de venetoclax en al menos un 50%	
^a Evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A. Considerar medicamentos alternativos o reducir la dosis de venetoclax como se describe en la Tabla 3.		

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Venetoclax en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas.

Uso geriátrico

No se necesita un ajuste específico de la dosis para los pacientes de edad avanzada (de ≥65 años de edad). No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes menores de 65 años y los pacientes de ≥65 años de edad en estudios de combinación y monoterapia.

Disminución de la función renal

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos con disminución de la función renal. No se necesita un ajuste de la dosis para los pacientes con disminución leve o moderada de la función renal (CrCl ≥30 ml/min). No se ha determinado una dosis recomendada para los pacientes con disminución severa de la función renal (CrCl <30 ml/min) o para los pacientes dializados.

Los pacientes con función renal reducida (CrCl <80 ml/min) podrían necesitar una profilaxis y un monitoreo más intensivo para reducir el riesgo de SLT al iniciar tratamiento con Venetoclax

Disminución de la función hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con disminución leve o moderada de la función hepática.

Se recomienda una reducción de la dosis del 50% a lo largo del tratamiento para pacientes con insuficiencia hepática severa; monitorear a estos pacientes más de cerca buscando signos de toxicidad.

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.



2019015243 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201007056, CCDS V04960319 Versión 2

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Venetoclax
- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Venetoclax
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Venetoclax

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Venetoclax en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) que no han recibido tratamiento previo.

Contraindicaciones:

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Precauciones y advertencias:

Síndrome de lisis tumoral

Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales en pacientes con una carga tumoral alta y han sido tratados con Venetoclax.

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT al inicio y durante la fase de aumento progresivo. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal incrementa adicionalmente el riesgo. Se deberá evaluar el riesgo de los pacientes y éstos deberán recibir profilaxis apropiada para el SLT incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitoree las químicas sanguíneas y maneje las anomalías de manera oportuna. Interrumpa la administración si ello es necesario. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Los inhibidores de P-gp también pueden incrementar la exposición a venetoclax.

Neutropenia

Se ha presentado neutropenia de Grado 3 o 4 en pacientes que han sido tratados con Venetoclax en estudios de combinación y estudios de monoterapia.

La neutropenia puede recurrir con ciclos subsecuentes de tratamiento. Monitoree los conteos sanguíneos completos a lo largo del periodo de tratamiento. Para la neutropenia severa se recomienda interrumpir la administración o reducir la dosis. Considere el uso de medidas de apoyo (incluyendo antimicrobianos) de haber cualquier signo de infección, así como el uso de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF).

Infección seria

Se han reportado infecciones serias, incluyendo eventos de sepsis y eventos con resultados fatal, en pacientes tratados con venetoclax. Monitorear a los pacientes en caso de fiebre y cualquier síntoma de infección y darle tratamiento inmediato. Interrumpir la administración según convenga.

Inmunización

La seguridad y la eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante (o después de) la terapia con Venetoclax no han sido estudiadas. No se deberán administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Venetoclax, ni tampoco después del tratamiento mientras no haya habido recuperación de las células B.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos sobre CLL

CLL14

Se evaluó la seguridad de [venetoclax] en combinación con obinutuzumab comparado con obinutuzumab y clorambucilo en un estudio abierto aleatorizado (1:1) de fase 3 en pacientes con LLC no tratada previamente y afecciones médicas coexistentes. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección de Estudios Clínicos.

En el momento del análisis de datos, la mediana de duración de la exposición a venetoclax fue de 10.5 meses (intervalo: de 1 a 13.5 meses) y de obinutuzumab y clorambucilo durante 6 y 12 ciclos, respectivamente.

En el brazo de venetoclax + obinutuzumab, los eventos adversos condujeron a discontinuación en 16% de los pacientes, reducción de la dosis en 21% de los pacientes e interrupciones de la dosis en 74% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia.

La Tabla 4 proporciona las reacciones adversas reportadas en CLL14. Las reacciones adversas se presentan a continuación por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, tasa y frecuencia. Se definen las siguientes categorías de frecuencia: reacciones muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$) y de frecuencia desconocida (no estimable a partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se presentan en orden de seriedad descendente dentro de cada agrupación de frecuencia.

Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y $\geq 5\%$ más alta en todos los grados o $\geq 2\%$ más alta para el Grado 3 o 4 en pacientes tratados con [venetoclax] más obinutuzumab que en los tratados con obinutuzumab más clorambucilo

Reacción adversa por sistema corporal	[Venetoclax] + obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + clorambucilo (N = 214)	
	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia ^a	60 (Muy frecuente)	56	62	52
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (Muy frecuente)	4	15	<1
*Incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos				

Otras reacciones adversas reportadas en el brazo de venetoclax + obinutuzumab se presentan a continuación:

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia (17%), neutropenia febril (6%), linfopenia (1%)
- Trastornos gastrointestinales: náuseas (19%), estreñimiento (13%), vómito (10%)
- Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (15%)
- Trastornos de infección e infestación: neumonía (8%), infección de vías respiratorias altas (8%), infección de vías urinarias (5%), sepsis^a (4%)
- Trastornos metabólicos y de la nutrición: hiperuricemia (4%), hiperpotasemia (2%), hiperfosfatemia (2%), hipocalcemia (1%), síndrome de lisis tumoral (1%)
- Investigaciones: aumento de creatinina en sangre (3%)
- ^aIncluye los siguientes términos: sepsis, choque séptico, urosepsis.

MURANO (GO28667)

La seguridad de Venetoclax en combinación con rituximab comparada con la de bendamustina en combinación con rituximab fue evaluada en un estudio de fase 3 abierto (sin enmascaramiento) y aleatorizado en pacientes con CLL que habían recibido al menos una terapia previa. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección “Estudios clínicos”. Al momento del análisis de los datos la duración mediana de la exposición era de 22 meses en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab.

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos en 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron reducciones de la dosis debidas a eventos adversos en 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron interrupciones de la administración a causa de eventos adversos en 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa más

frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia. La Tabla 5 presenta las reacciones adversas reportadas en el estudio MURANO.

Tabla 5. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y cuya incidencia en los pacientes tratados con Venetoclax más rituximab fue $\geq 5\%$ más alta (todos los grados) o $\geq 2\%$ más alta (Grado 3 o 4) que en los tratados con bendamustina más rituximab

Reacción adversa por sistema corporal	Venetoclax+ rituximab (N = 194)		Bendamustina + rituximab (N = 188)	
	Todos los grados % (Frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia	61 (Muy frecuente)	58	44	39
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40 (Muy frecuente)	3	17	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	22 (Muy frecuente)	2	15	1
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Síndrome de lisis tumoral	3 (Frecuente)	3	1	1

Con base en el perfil de seguridad existente de Venetoclax, otras reacciones medicamentosas adversas (de todos los grados) reportadas en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab de MURANO son las siguientes:

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia (16%), neutropenia febril (4%), linfopenia (0%; considerada una reacción adversa basada en el mecanismo de acción)
- Trastornos gastrointestinales: náuseas (21%), estreñimiento (14%), vómito (8%)
- Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (18%)
- Infecciones e infestaciones: neumonía (9%), infecciones del tracto urinario (6%), sepsis (1%)
- Investigaciones: incremento de la creatinina en la sangre (3%),
- Trastornos metabólicos y de la nutrición: hiperpotasemia (6%), hiperfosfatemia (5%), hiperuricemia (4%), hipocalcemia (2%)

Durante el tratamiento con Venetoclax como agente único después de haber sido completado el tratamiento combinado con venetoclax + rituximab, las reacciones adversas de todos los grados reportadas con mayor frecuencia (en $\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea (19%), neutropenia (14%) e infección del tracto respiratorio superior (12%); la reacción adversa de Grado 3 o 4 reportada con mayor frecuencia (en $\geq 2\%$ de los pacientes) fue la de neutropenia (11%).

Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

El SLT es un riesgo importante identificado al iniciar la administración de Venetoclax.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leucemia linfocítica crónica

En los estudios de búsqueda de dosis de fase 1 iniciales, los cuales tuvieron una fase de aumento progresivo más corta (2-3 semanas) y una dosis inicial más alta, la incidencia de SLT fue de 13% (10/77; 5 eventos de SLT de laboratorio y 5 de SLT clínico) incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda (uno de los cuales requirió diálisis).

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación para incorporar medidas profilácticas y de monitoreo. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 10 cm o que presentaban tanto un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ como cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 5 cm fueron hospitalizados para posibilitar una hidratación y un monitoreo más intensivos en el primer día de administración de las dosis de 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento progresivo.

MURANO

En el estudio abierto aleatorizado de fase 3 (MURANO) la incidencia de SLT fue de 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que 77 de 389 pacientes hubieron sido enrolados en el estudio, el protocolo fue enmendado para incluir las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Todos los eventos de SLT ocurrieron durante la fase de aumento progresivo de Venetoclax y se resolvieron dentro de un plazo de 2 días. Los 6 pacientes completaron la fase de aumento progresivo y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de [venetoclax]. No se observó SLT clínico en los pacientes que siguieron la programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas actual y recibieron la aplicación de las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Las tasas de anormalidades de laboratorio relevantes para el SLT de Grado ≥ 3 fueron las siguientes: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

CLL14

En el estudio de fase 3, abierto, aleatorizado (CLL14), la incidencia de TLS fue de 1% (3/212) en pacientes tratados con venetoclax + obinutuzumab. Los tres eventos de TLS se resolvieron y no condujeron al retiro del estudio. La administración de obinutuzumab se retrasó en dos casos en respuesta a los eventos de TLS.

Neutropenia

La neutropenia es un riesgo identificado con el tratamiento con Venetoclax.

MURANO

En el estudio MURANO se reportó neutropenia (de todos los grados) en 61% de los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab. Un 43% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab experimentó interrupción de la administración y un 3% de los pacientes discontinuó la terapia con venetoclax a causa de neutropenia. Se reportó neutropenia de Grado 3 en 32% de los pacientes y neutropenia de Grado 4 en 26% de los pacientes. La duración mediana de la neutropenia de Grado 3 o 4 fue de 8 días (rango: 1-712 días). Las complicaciones clínicas de la neutropenia incluyendo neutropenia febril, infecciones de Grado ≥ 3 e infecciones serias se presentaron con menor frecuencia en los pacientes del brazo

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con las tasas reportadas en los pacientes tratados con bendamustina + rituximab: neutropenia febril, 4% vs. 10%; infecciones de Grado ≥ 3 , 18% vs. 23%; e infecciones serias, 21% vs. 24%.

CLL14

En el estudio CLL14, se reportó neutropenia (todos los grados) en 58% de los pacientes del brazo de venetoclax + obinutuzumab. Cuarenta y uno por ciento experimentaron interrupción de la dosis, 13% tuvieron reducción de la dosis y 2% discontinuaron venetoclax debido a neutropenia. Se reportó neutropenia grado 3 en 25% de los pacientes y neutropenia grado 4 en 28% de los pacientes. La mediana de duración de la neutropenia grado 3 o 4 fue de 22 días (intervalo: 2 a 363 días). Se reportaron las siguientes complicaciones de neutropenia en el brazo de venetoclax + obinutuzumab contra el brazo de obinutuzumab + clorambucilo, respectivamente: neutropenia febril 6% contra 4%, grado ≥ 3 infecciones 19% contra 16% e infecciones serias 19% contra 14%.

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Venetoclax

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A

La coadministración de ketoconazol incrementó la C_{max} de venetoclax en un 130% y el ABC_{∞} en un 540%.

La coadministración de ritonavir incrementó la C_{max} de venetoclax en un 140% y el ABC en un 690%.

Comparado con venetoclax 400 mg administrado solo, la coadministración de posaconazol con venetoclax 50 mg y 100 mg resultó en una C_{max} de venetoclax 61% y 86% más alta, respectivamente. El ABC_{24} de venetoclax fue 90% y 144% mayor, respectivamente.

Para pacientes requiriendo el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de la CYP3A (por ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) o inhibidores moderados de la CYP3A (por ej. ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina, dronedarona, fluconazol, verapamilo) administrar la dosis de venetoclax de acuerdo a la Tabla 3. Monitorear a los pacientes más cercanamente buscando signos de toxicidades de venetoclax.

Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Evite los productos de toronja, las naranjas de Sevilla y la carambola (“fruta estrella”) durante el tratamiento con Venetoclax ya que dichos frutos contienen inhibidores de CYP3A.

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La administración concomitante de una dosis única de rifampina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, incrementó la C_{max} de venetoclax en 106% y su AUC_{∞} en 78%.



Evite el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de P-gp (por ej., amiodarona, captopril, carvedilol, ciclosporina, felodipina, quercetina, quinidina, ranolazina, ticagrelor) al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo; si es necesario usar un inhibidor de P-gp, monitoree atentamente al paciente en busca de signos de toxicidades.

Inductores de CYP3A

La administración concomitante una vez al día de rifampina, un inductor potente de CYP3A, redujo la C_{max} de venetoclax en 42% y su AUC_{∞} en 71%. Evite el uso concomitante de Venetoclax con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina o hierba de San Juan) o con inductores moderados de CYP3A (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina). Considere tratamientos alternativos que produzcan menor inducción de CYP3A.

Azitromicina

La administración concomitante de venetoclax con azitromicina redujo la C_{max} en 25% y el AUC_{∞} en 35% de venetoclax. No se necesita un ajuste de la dosis cuando venetoclax es administrado de manera concomitante con azitromicina.

Efectos de Venetoclax sobre otros fármacos

Warfarina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina causó un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el AUC_{∞} de la R-warfarina y la S-warfarina. Puesto que venetoclax no fue administrado hasta alcanzar el estado estacionario, se recomienda que la razón normalizada internacional (INR) sea monitoreada atentamente en los pacientes que reciban warfarina.

Sustratos de P-gp

La administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con digoxina produjo un incremento de 35% de la C_{max} de digoxina y un incremento de 9% de su AUC_{∞} . Por lo tanto, la administración concomitante de sustratos de P-gp que tengan un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, everolimus y sirolimus) con Venetoclax deberá evitarse. Si es necesario usar un sustrato de P-gp con un índice terapéutico estrecho, éste deberá tomarse al menos 6 horas antes de la toma de Venetoclax.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Régimen posológico recomendado

Indique a los pacientes que tomen las tabletas de Venetoclax junto con alimentos y agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de Venetoclax deberán tragarse enteras y no deberán ser masticadas, aplastadas o trituradas antes de ser tragadas.

Programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La dosis inicial de Venetoclax es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis de Venetoclax debe ser administrada acorde a una programación de aumento progresivo semanal hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg al cabo de un periodo de 5 semanas tal como se muestra en la Tabla 1. La programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas está diseñada para reducir gradualmente la carga tumoral (reducción de la masa) y para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Tabla 1. Programación de administración para la fase de aumento progresivo en pacientes con LLC

Semana	Dosis diaria de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Venetoclax en combinación con Obinutuzumab

Venetoclax debe administrarse durante un total de 12 ciclos: 6 ciclos en combinación con obinutuzumab, seguido de 6 ciclos de venetoclax como un agente único.

En el Ciclo 1 Día 1, iniciar la administración de obinutuzumab con 1000 mg (la dosis puede dividirse en 100 mg y 900 mg en los Días 1 y 2, respectivamente). Administrar 1000 mg en los Días 8 y 15 del Ciclo 1, y en el Día 1 de cinco ciclos subsecuentes (total de 6 ciclos, cada 28 días).

En el Ciclo 1 Día 22, iniciar venetoclax de acuerdo con la programación de aumento progresivo (ver la Tabla 1), continuando al Ciclo 2 Día 28. Después de completar la programación de aumento progresivo, los pacientes deben continuar venetoclax con 400 mg una vez al día a partir del Ciclo 3 Día 1 de obinutuzumab hasta el final del Ciclo 12.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Venetoclax y han transcurrido menos de 8 horas desde la hora a la cual suele tomarlo, el paciente deberá tomar la dosis omitida lo antes posible y continuar con la programación de administración diaria normal. Si el paciente omite una dosis y han transcurrido más de 8 horas desde la hora de toma usual, el paciente no deberá tomar la dosis omitida y deberá reanudar la programación de administración usual al siguiente día.

Si el paciente vomita después de tomar la dosis, no deberá tomar una dosis adicional en ese día. El paciente deberá tomar la siguiente dosis prescrita a la hora usual.

Evaluación del riesgo de síndrome de lisis tumoral

Pacientes tratados con venetoclax pueden desarrollar SLT. Ver la sección correspondiente debajo para detalles específicos sobre el manejo.

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase de aumento progresivo de 5 semanas inicial. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno



pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un conteo absoluto de linfocitos [ALC] elevado [$\geq 25 \times 10^9/L$]) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal (depuración de creatinina [CrCl] <80 ml/min) incrementa adicionalmente el riesgo. El riesgo puede reducirse conforme la carga tumoral disminuye con el tratamiento con Venetoclax.

Lleve a cabo evaluaciones de la carga tumoral que incluyan una evaluación radiográfica (por ejemplo, una tomografía computarizada). Evalúe la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) en todos los pacientes y corrija las anormalidades preexistentes antes del inicio del tratamiento con Venetoclax.

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

Siga las medidas profilácticas que se señalan a continuación. Utilice medidas más intensivas (incluyendo la hospitalización) conforme el riesgo global se incrementa:

- **Hidratación:** Asegúrese de que haya una hidratación adecuada antes de iniciar la terapia con Venetoclax y durante toda la fase de aumento progresivo, en especial en el primer día de administración de cada dosis aumentada. Administre líquidos intravenosos según esté indicado con base en el riesgo global de SLT o en el caso de aquellos pacientes que no puedan mantener una hidratación oral adecuada.
- **Agentes antihiperuricémicos:** Administre agentes que reduzcan el ácido úrico (por ejemplo, alopurinol) a aquellos pacientes que tengan niveles altos de ácido úrico o estén en riesgo de presentar SLT. Comience 2-3 días antes del inicio de la administración de Venetoclax y considere la continuación durante toda la fase de aumento progresivo.
- **Evaluaciones de laboratorio:**
 - **Antes de iniciar la administración:** Para todos los pacientes, evalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de Venetoclax para valorar la función renal y corregir las anormalidades preexistentes. Reevalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente de Venetoclax.
 - **Después de iniciar la administración:** Para los pacientes que estén en riesgo de presentar SLT, monitoree las químicas sanguíneas 6-8 horas y 24 horas después de iniciar la administración de Venetoclax. Corrija las anormalidades de los electrolitos de manera oportuna. No administre la siguiente dosis sino hasta que se hayan evaluado los resultados de química sanguínea de la muestra obtenida tras 24 horas. Siga la misma programación de monitoreo al iniciar la administración de la dosis de 50 mg y, en el caso de los pacientes que continúen estando en riesgo, al iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente.
- **Hospitalización:** Con base en la evaluación del médico, algunos pacientes (especialmente aquellos que estén en mayor riesgo de presentar SLT) podrían necesitar ser hospitalizados en el día de administración de la primera dosis de Venetoclax para una profilaxis y un monitoreo más intensivos durante las primeras 24 horas. Considere la hospitalización para los subsecuentes aumentos de la dosis con base en la reevaluación del riesgo.

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis. En el caso de los pacientes que hayan tenido una interrupción de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas (fase de aumento progresivo) o una interrupción de más de 2 semanas después de haber completado la fase de aumento progresivo, reevalúe el riesgo de SLT para determinar si es necesario reiniciar con una dosis reducida (por ejemplo, volviendo algunos niveles atrás en la programación de aumento progresivo de la dosis o regresando al principio de ésta).

Modificación de la dosis a causa de SLT

Si un paciente experimenta cambios de la química sanguínea que sugieran SLT, no administre la dosis de Venetoclax del siguiente día. Si los cambios se resuelven dentro de las 24-48 horas posteriores a la última dosis, reanude el tratamiento con Venetoclax con la misma dosis.

En el caso de los eventos de SLT clínico o de los cambios de la química sanguínea que requieran más de 48 horas para resolverse, reanude el tratamiento con una dosis reducida. Al reanudar el tratamiento con Venetoclax después de una interrupción debida a SLT, siga las instrucciones de Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral.

Modificación de la dosis a causa de otras toxicidades

Suspenda el tratamiento con Venetoclax de presentarse cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, neutropenia de grado 3 con infección o fiebre o toxicidades hematológicas de grado 4 (excepto linfopenia). Para reducir los riesgos de infección asociados con la neutropenia es posible administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con Venetoclax si ello está indicado clínicamente. Una vez que la toxicidad se haya resuelto volviendo a un grado 1 o al nivel basal, la terapia con Venetoclax puede reanudarse en la misma dosis.

Si la toxicidad vuelve a presentarse, y para cualesquiera ocurrencias subsecuentes, siga las pautas de reducción de la dosis que aparecen en la Tabla 2 al reanudar el tratamiento con Venetoclax después de la resolución. Podría aplicarse una reducción más grande de la dosis a discreción del médico.

En el caso de aquellos pacientes que necesiten que la dosis se reduzca a menos de 100 mg durante más de 2 semanas, considere la discontinuación de Venetoclax.

Tabla 2. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento con Venetoclax

Dosis al momento de la interrupción, mg	Dosis al reiniciar, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Continúe con la dosis reducida durante 1 semana antes de incrementar la dosis.	

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax (esto es, C_{max} y ABC) y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. En pacientes con LLC, el uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al inicio de la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Para todos los pacientes, si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, seguir las recomendaciones para el manejo de interacciones droga-droga resumidos en la Tabla 3. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades.

Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Tabla 3. Manejo de interacciones potenciales de venetoclax con inhibidores de la CYP3A

Inhibidores	Inicio y fase incremental	Dosis diaria regular (luego de la fase incremental) ^a
Inhibidor potente de la CYP3A	Contraindicado	Reducir la dosis de venetoclax a 100 mg o menos.
Inhibidor moderado de la CYP3A	Reducir la dosis de venetoclax en al menos un 50%	
^a Evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A. Considerar medicamentos alternativos o reducir la dosis de venetoclax como se describe en la Tabla 3.		

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Venetoclax en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas.

Uso geriátrico

No se necesita un ajuste específico de la dosis para los pacientes de edad avanzada (de ≥ 65 años de edad). No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes menores de 65 años y los pacientes de ≥ 65 años de edad en estudios de combinación y monoterapia.

Disminución de la función renal

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos con disminución de la función renal. No se necesita un ajuste de la dosis para los pacientes con disminución leve o moderada de la función renal ($CrCl \geq 30$ ml/min). No se ha determinado una dosis recomendada para los pacientes con disminución severa de la función renal ($CrCl < 30$ ml/min) o para los pacientes dializados.

Los pacientes con función renal reducida ($CrCl < 80$ ml/min) podrían necesitar una profilaxis y un monitoreo más intensivo para reducir el riesgo de SLT al iniciar tratamiento con Venetoclax



Disminución de la función hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con disminución leve o moderada de la función hepática.

Se recomienda una reducción de la dosis del 50% a lo largo del tratamiento para pacientes con insuficiencia hepática severa; monitorear a estos pacientes más de cerca buscando signos de toxicidad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), de acuerdo con información allegada relacionada con la versión 5.1 del PGR Venclexta, se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. Por lo tanto, de ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Por último, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20201007056, CCDS V04960319 Versión 2.

3.1.1.2 PREVMIS 240 mg TABLETAS PREVMIS 480 mg TABLETAS

Expediente : 20165420
Radicado : 20191121065 / 20191253389
Fecha : 18/12/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia SAS

Composición:

- Cada Tableta contiene 240mg de Letemovir
- Cada Tableta contiene 480mg de Letemovir

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Prevymis está indicado para la profilaxis de la infección y de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en receptores adultos de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por las siglas en inglés) seropositivos a CMV [R+].

Contraindicaciones:

Prevymis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a letermovir o a cualquiera de sus ingredientes inactivos.

Pimozida

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La administración concomitante de Prevymis puede dar como resultado un aumento en las concentraciones de pimozida, debido a la inhibición del citocromo P450 (CYP3A) por letermovir, lo que lleva a una prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes*.

Alcaloides del ergot
La administración concomitante de Prevymis puede resultar en un incremento en las concentraciones de alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), debido a la inhibición del CYP3A por letermovir, lo que puede provocar ergotismo.

Ciclosporina con pitavastatina o simvastatina
La administración concomitante de Prevymis en combinación con ciclosporina puede resultar en un incremento significativo en las concentraciones de pitavastatina o simvastatina, lo que puede llevar a miopatía o rabdomiólisis.

Precauciones y advertencias:
Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas

El uso concomitante de Prevymis y ciertos fármacos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden provocar:

- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por una mayor exposición de fármacos concomitantes o de Prevymis.
- Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas del fármaco concomitante, lo que puede llevar a una reducción del efecto terapéutico del fármaco concomitante.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prevymis con fármacos que son sustratos del CYP3A con intervalos terapéuticos estrechos (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo y quinidina), debido a que la administración conjunta puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A. Se recomienda la supervisión cercana y/o el ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A administrados conjuntamente.

Reacciones adversas:
Experiencia de Estudios Clínicos
Adultos

Adultos seropositivos a CMV, Receptores [R+] de un HSCT Alogénico
Se evaluó la seguridad de Prevymis en un estudio Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (P001), en el cual 565 sujetos fueron aleatorizados y tratados con Prevymis (N=373) o con placebo (N=192) hasta la Semana 14 post-trasplante, y se les dio seguimiento para seguridad hasta la Semana 24 post-trasplante.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que se presentaron en por lo menos el 1% de los sujetos en el grupo de Prevymis hasta la Semana 24 después del trasplante y con una frecuencia mayor que con placebo fueron: náusea, diarrea y vómito (Tabla 2).

Tabla 2: Estudio P001, Reacciones Adversas Reportadas en ≥1% de receptores de HSCT en el Grupo de Prevymis y con una Frecuencia Mayor que con Placebo hasta la Semana 24 Post-Trasplante

Reacción Adversa	Prevymis (N=373)	Placebo (N=192)
náusea	7.2%	3.6%

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

diarrea	2.4%	1.0%
vómito	1.9%	1.0%

En un sujeto se reportó hipersensibilidad como reacción adversa no grave con Prevymis.

En general, proporciones similares de sujetos en cada grupo discontinuaron el medicamento de estudio debido a alguna reacción adversa (4.8% con Prevymis frente a 3.6% con placebo). Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente, que provocaron la discontinuación de Prevymis fueron náusea (1.6%), vómito (0.8%) y dolor abdominal (0.5%).

Anormalidades de Laboratorio

En general, el porcentaje de sujetos con cambios potencialmente clínicamente significativos en valores de laboratorio (p. ej. hematología, química y funciones renal y hepática) fue similar en los grupos de Prevymis y de placebo. No hubo diferencias en la incidencia de o del tiempo hasta el injerto entre los grupos de Prevymis y de placebo.

Se evaluaron los biomarcadores de toxicidad testicular en sujetos varones en P001. Los cambios desde el inicio del estudio en las hormonas sexuales masculinas (inhibina B, hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH) y testosterona séricas) fueron similares en los grupos de Prevymis y de placebo.

Interacciones:

Efectos de Otros Fármacos sobre Prevymis

Letermovir es un sustrato de transportadores del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3) y glicoproteínas P (P-gp por sus siglas en inglés) y enzimas UDP-glucuronosiltransferasa (uridinadifosfato glucuroniltransferasa) 1A1/3 (UGT1A1/3). La co-administración de Prevymis con fármacos que son inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de Prevymis es de 240 mg una vez al día.

No se recomienda la administración conjunta de Prevymis con inductores fuertes y moderados de transportadores (por ejemplo, P-gp) y/o enzimas (por ejemplo, UGT) debido a la posibilidad de una disminución en las concentraciones plasmáticas de letermovir.

La administración concomitante de rifampicina dio lugar a un aumento inicial en las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a la inhibición de OATP1B1 / 3) que no es clínicamente relevante, seguido de una disminución clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de letermovir con la administración conjunta continuada de rifampina.

Efectos de Prevymis sobre Otros Fármacos

La co-administración de Prevymis con midazolam resulta en un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam, lo que indica que letermovir es un inhibidor moderado del CYP3A. La co-administración de Prevymis con fármacos que son sustratos del CYP3A puede resultar en aumentos clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de los sustratos CYP3A administrados conjuntamente.

Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3. La administración conjunta de Prevymis con fármacos que son sustratos de los transportadores OATP1B1/3 puede

resultar en un incremento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los sustratos OATP1B1/3 administrados conjuntamente.

Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras potenciales

Si se realizan ajustes en la dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con Prevymis, se deben volver a ajustar las dosis, después de que el tratamiento con Prevymis finalice.

Cuando Prevymis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre los sustratos del CYP3A puede ser similar a un inhibidor potente del CYP3A. Consulte la información para prescribir para la dosificación de sustratos del CYP3A con un inhibidor potente del CYP3A.

Cuando Prevymis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre agentes que son tanto sustratos del CYP3A como de OATP1B1/3 puede ser diferente del que sucede cuando se administran con Prevymis solo. Consulte la información para prescribir de ambos, el fármaco co-administrado y ciclosporina.

La Tabla 1 proporciona una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas descritas están basadas en estudios realizados con Prevymis o son interacciones medicamentosas predichas que pueden ocurrir con Prevymis.

Tabla 1: Interacciones Medicamentosas Potencialmente Importantes: se Puede Recomendar Alteración en la Dosis con Base en los Resultados de los Estudios de Interacciones Medicamentosas o de Interacciones Predichas*

Clase Farmacológica Concomitante y/o Vía de Depuración: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la Concentración†	Comentario Clínico
Anti-arrítmicos		
amiodarona	↑ amiodarona	La co-administración de Prevymis con amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Durante la co-administración se recomienda un monitoreo estrecho buscando eventos adversos relacionados con amiodarona. Monitoreo frecuente de las concentraciones de amiodarona.
Antibióticos		
Nafcilina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con nafcilina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y nafcillin.

Anticoagulantes		
Warfarina [#]	↓ Concentraciones de Warfarina	La administración conjunta de Prevymis con warfarina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Warfarina Se debe realizar un monitoreo frecuente de INR mientras la warfarina se coadministra con Prevymis[§].
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y carbamazepina.
Fenobarbital	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenobarbital.
Fenitoína	↓ letermovir ↓ Fenitoína	La administración conjunta de Prevymis con fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. Prevymis puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenitoína.
Antidiabéticos		
gliburida	↑ gliburida	La administración conjunta de Prevymis con gliburida puede incrementar la concentración plasmática de gliburida. Se recomienda un monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa[§].
Antifúngicos		
voriconazol [‡]	↓ voriconazol	La co-administración de Prevymis con voriconazol disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda la supervisión estrecha

		buscando una reducción en la eficacia de voriconazol ⁸ .
Antimicobacterianos		
Rifabutina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifabutina
Rifampicina [‡]	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifampicina.
Antipsicóticos		
Tioridazina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con tioridazina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y tioridazina
Antagonistas de endotelina		
Bosentan	↓ letermovir	Co-administration of Prevymis with bosentan may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of Prevymis and bosentan is not recommended.
Productos Herbales		
Hierba de San Juan ((<i>Hypericum perforatum</i>))	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y la hierba de San Juan.
Medicamentos para el tratamiento del Virus de la inmunodeficiencia humana		
Efavirenz	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.

		No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y efavirenz.
Etravirina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Nevirapina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa		
atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	La co-administración de Prevymis con atorvastatina incrementa las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Los eventos adversos asociados con estatinas, como miopatía, deben monitorearse estrechamente. La dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg al día cuando se co-administre con Prevymis [§] .
pitavastatina, simvastatina	↑ pitavastatina ↑simvastatina	No se recomienda la co-administración de Prevymis y pitavastatina o simvastatina. Cuando Prevymis se administra en conjunto con ciclosporina, está contraindicado el uso ya sea de pitavastatina o de simvastatina [ver 3 CONTRAINDICACIONES].
Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa Ejemplos: fluvastatina, lovastatina, pravastatina,	↑ concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA reductasa	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las estatinas. Se deben monitorear estrechamente los eventos adversos asociados con estatinas, tales como miopatía. Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .

rosuvastatina		
Inmunosupresores		
ciclosporina [‡]	↑ ciclosporina ↑ letermovir	La co-administración de Prevymis con ciclosporina incrementa las concentraciones de letermovir y de ciclosporina. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis de Prevymis debe reducirse a 240 mg una vez al día [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.3 Ajuste de Dosis en Adultos]. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de ciclosporina en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de ciclosporina según corresponda[§].
sirolimus [‡]	↑ sirolimus	La co-administración de Prevymis con sirolimus incrementa las concentraciones de sirolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de sirolimus según corresponda[§].
tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La co-administración de Prevymis con tacrolimus incrementa las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de tacrolimus, según corresponda[§].
Inhibidores de la bomba de protones		
omeprazol, pantoprazol	↓ omeprazol ↓ pantoprazol	La co-administración de Prevymis con estos inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés, <i>proton pump inhibitors</i>), puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los PPIs. Pueden ser necesarios monitoreo

		clínico y ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .
Agentes promotores de la vigilia		
Modafinilo	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con modafinilo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y modafinil.
Substratos del CYP2C8[¶]		
Ejemplos: repaglinida rosiglitazona	↑ concentraciones de los substratos del CYP2C8	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP2C8. Se recomienda monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa, durante la co-administración de repaglinida o rosiglitazona [§] .
Substratos del CYP3A[¶]		
Ejemplos: alfentanilo, fentanilo, midazolam‡, quinidina	↑ concentraciones de los substratos del CYP3A	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP3A. Cuando Prevymis se co-administre con un sustrato del CYP3A, consulte la información para prescribir para la dosificación del sustrato del CYP3A con un inhibidor moderado del CYP3A [§] . Se recomienda monitoreo frecuente buscando reacciones adversas relacionadas a estos agentes, durante la co-administración. Es posible que sea necesario un ajuste de la dosis de los substratos del CYP3A
* Esta tabla no es completamente inclusiva. † ↓ =disminución, ↑=incremento ‡ Se han estudiado estas interacciones. § Consultar la información para prescribir correspondiente. ¶ Con base en un modelo farmacocinético basado fisiológicamente.		

Fármacos sin Interacciones Clínicamente Significativas con Prevymis

No se prevé ninguna interacción medicamentosa clínicamente importante cuando Prevymis se co-administre con inhibidores (P-gp).



No hubo cambios clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de la P-gp y de aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la co-administración con Prevymis en los estudios clínicos.

En estudios clínicos se evaluó la interacción entre letermovir y los fármacos siguientes: mofetil micofenolato, fluconazol, posaconazol y anticonceptivos orales. No son necesarios ajustes de dosis cuando se utiliza Prevymis con estos fármacos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

General

Prevymis Tabletas

- Administrar con o sin alimentos.
- Deglutir las tabletas enteras. No dividir, triturar ni masticar.

Dosis Omitida

Instruir a los pacientes que, si omiten alguna dosis de Prevymis, deben tomarla tan pronto como se acuerden. Si no lo recuerdan hasta que es hora de la siguiente dosis, indicarles que omitan la dosis que no tomaron y vuelvan al esquema regular. Instruir a los pacientes que no dupliquen su siguiente dosis ni tomen más de la dosis prescrita.

Dosis Recomendada en Adultos

La dosis recomendada de Prevymis es de 480 mg, administrados una vez al día.

Se debe comenzar con Prevymis después del HSCT. Se puede iniciar con Prevymis el día del trasplante y a más tardar 28 días después del mismo. Se puede iniciar con Prevymis antes o después del injerto. Continuar con Prevymis durante 100 días después del trasplante.

Ajuste de Dosis en Adultos

Si se administra Prevymis de manera conjunta con ciclosporina, se debe disminuir la dosis de Prevymis a 240 mg, una vez al día

- Si se inicia tratamiento con ciclosporina después de comenzar con Prevymis, se debe disminuir la dosis siguiente de Prevymis a 240 mg una vez al día.
- Si se suspende el tratamiento con ciclosporina después de comenzar con Prevymis, se debe aumentar la siguiente dosis de Prevymis a 480 mg una vez al día.
- Si se interrumpe de manera temporal la dosificación de ciclosporina debido a altos niveles de ciclosporina, no es necesario ajustar la dosis de Prevymis.

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Prevymis en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevymis con base en la edad.

Insuficiencia Renal

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevymis en insuficiencia renal.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia Hepática

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevymis en insuficiencia hepática de leve (Child-Pugh Clase A) a moderada (Child-Pugh Clase B). No se recomienda Prevymis para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

No se recomienda Prevymis en pacientes con insuficiencia hepática moderada combinada con insuficiencia renal moderada o grave.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019015246 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191253389
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191253389

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia teniendo en cuenta que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2019, numeral 3.1.1.1 referente a la utilización de comparador activo. Lo anterior, por cuanto como el mismo interesado reconoce en la información presentada en la respuesta al auto, la eficacia de algunos productos en la profilaxis en la enfermedad por citomegalovirus ha sido demostrada, por tanto, la Sala reitera la necesidad del estudio comparativo para la evaluación del verdadero balance beneficio/riesgo.

3.1.1.3 ALUNBRIG®

Expediente : 20156432
Radicado : 20181264326 / 20191073085 / 20191194651 / 20191254844
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

CPCNP ALK positivo avanzado o metastásico previamente tratado con Crizotinib: Brigatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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.

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

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

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

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

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

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

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas* todos los grados	Reacciones adversas grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuente	Neumonía [†] , ^{###} (14%)	
	Frecuente	Infección del tracto respiratorio superior (9,9%)	Neumonía [†] (4.7%)
Trastornos linfáticos y de la sangre	Muy Frecuente	Anemia (42%) Aumento de APTT (36%) Recuento de linfocitos disminuido. (35%) Recuento de leucocitos disminuido (14%) Recuento de neutrófilos disminuido (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	Muy Frecuente	Hiperglucemia (55%) Hiperinsulinemia [‡] (50%)	

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

metabolismo y de la nutrición		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 fosfoquinasa (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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de CYP3A

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

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

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

Inhibidores de CYP2C8

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

Inhibidores de P-gp y BCRP

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

Agentes que pueden disminuir las concentraciones de Brigatinib en plasma

Inductores de CYP3A

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

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

Agentes que pueden tener sus concentraciones de plasma alteradas por Brigatinib

Sustratos de CYP3A

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

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

Sustratos transportadores

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

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

Vía de administración:
Oral

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

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

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

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

Ajustes de la dosis [11]

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

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

Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de dosis de Brigatinib

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

*No aplica

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

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

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

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

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 y alcance a la respuesta al mencionado Auto, 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 por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 30mg de Brigatinib

Cada tableta recubierta contiene 90mg de Brigatinib

Cada tableta recubierta contiene 180mg de Brigatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 hiper glucemia con un manejo médico óptimo, se debe suspender Brigatinib hasta que se logre un control adecuado de la hiper glucemia; tras la recuperación, se puede considerar la reducción de la dosis de Brigatinib o puede suspenderse de modo permanente.

Toxicidad embriofetal

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

Avise 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.

Hepatotoxicidad

Se ha producido elevación de los niveles de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa) y bilirrubina en pacientes tratados con Brigatinib. Se debe controlar la función hepática, incluyendo AST, ALT y bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento con Brigatinib y cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento. A partir de entonces, el seguimiento se debe realizar periódicamente. En función de la gravedad de las anomalías observadas en el laboratorio, se debe interrumpir el tratamiento y modificar la dosis de forma conveniente.



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 ($\geq 1/10,000$ 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 disminuido (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. ^[9]

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

Ajustes de la dosis ^[11]

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

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

Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de dosis de Brigatinib

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

*No aplica

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

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

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

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis
Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis	Grado 1	• Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, Brigatinib se debe retener hasta que se recupere el valor basal y luego reanudarse a la misma dosis y no aumentar a 180 mg si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si aparecen nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender Brigatinib hasta que se recupere el valor basal y luego se reanudará a la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.

	Grado 2	• Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, Brigatinib se debe retener hasta la recuperación al inicio del estudio. El Brigatinib debe reanudarse en la siguiente dosis más baja (Tabla 1) y no aumentar la dosis si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si se presentan nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender Brigatinib hasta la recuperación al inicio del estudio. Si se sospecha una EPI/neumonitis, se debe reanudar Brigatinib con la siguiente dosis más baja (Tabla 1); de lo contrario, se debe reanudar en la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 3 o 4	• Brigatinib debe interrumpirse permanentemente.
Hipertensión	Hipertensión de grado 3 (PAS ≥ 160 mmHg o PAD ≥ 100 mmHg, intervención médica indicada, más de un medicamento antihipertensivo o terapia 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 × LSN)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 (≤2,5 × 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 (≤2,5 × 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 × LSN)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 (≤2,5 × 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 × LSN)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 (≤1,5 × 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 (≤1,5 × 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 × LSN)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 (≤1,5 × LSN), luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
Hiperglucemia	Para Grado 3 (mayor que 250 mg/dL o 13,9 mmol/L) o mayor	• Si no puede controlarse adecuadamente la hiperglucemia con un manejo médico óptimo, Brigatinib debe retenerse hasta que se logre un control hiperglucémico adecuado. Tras la recuperación, Brigatinib puede reanudarse con la siguiente dosis más baja según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.
Disturbio visual	Grado 2 o 3	• Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al Grado 1 o al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Grado 4	• Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Otras reacciones adversas	Grado 3	• Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal y luego reanudarse al mismo nivel de dosis. • Si el evento de Grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4	• Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1. • Si el evento de Grado 4 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.

* Calificación según los criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos.

Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica; lpm = latidos por minuto; CPK = creatina fosfocinasa; LSN = límite superior de la normalidad

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de edad avanzada

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



Pacientes pediátricos

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

Insuficiencia Renal

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

Deterioro de la Función Hepática

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir allegados mediante radicado No. 20181264326 en cuanto a las advertencias y precauciones y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos PGR versión 5,1 del producto ALUNBRIG.

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

De ser aprobada su comercialización, se solicita allegar al grupo de Farmacovigilancia, como anexo al expediente, el último PSUR disponible, seis meses después de su comercialización en Colombia, con información del análisis del comportamiento en el país durante ese periodo y posteriormente con la frecuencia que el Invima determine según el perfil de seguridad del producto.

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

**3.1.1.4 PIQRAY 50mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS
PIQRAY 150mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS
PIQRAY 200mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20159988
Radicado : 20191048057 / 20201019120 / 20201020075
Fecha : 03/02/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Alpelisib

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Alpelisib

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Alpelisib es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Piqray está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. Piqray se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado.

Reacciones cutáneas severas

Se notificaron casos de reacciones cutáneas severas, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM), en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. En el estudio de fase III, se notificó SSJ y EM en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de SSJ, de EM o de necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, la administración de Piqray debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción.

Hiperglucemia

Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 – 250 mg/dl), 3 (GPA >250 – 500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. Se debe informar a las pacientes sobre

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los signos y síntomas de la hiperglucemia (p. ej., sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso).

En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA >100-126 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l] o HbA1c 5,7-6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] o HbA1c ≥6,5%). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiperglucemia (de cualquier grado) con el tratamiento con Piqray. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA >160-250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8-13 días).

En el estudio clínico de fase III, 163/187 (87,2%) de las pacientes con hiperglucemia recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) de las pacientes con hiperglucemia comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d.

En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA >160-250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8-10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió sus valores iniciales (normales).

En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas.

La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y manejo en caso de hiperglucemia.

Neumonitis

Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray durante los estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación general de la seguridad de Piqray se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto.

La mediana de duración de la exposición a Piqray más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses.

La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificó la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant debido a EA en el 25% de las pacientes, en comparación con el 4,5% de las pacientes que recibieron placebo o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%).

Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 7 pacientes (2,5%) tratadas con Piqray más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant, la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (5 pacientes [1,8%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant (notificadas con una frecuencia $\geq 20\%$ en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos y peso disminuido.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia $\geq 2\%$ en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamyltransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 5) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 5- Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio) ²	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamyltransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Alanina- aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens- Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente
¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca. ² Fatiga (cansancio): también incluye astenia. ³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal. ⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral. ⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica. ⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis. ⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética. ⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia. ⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa. ¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma. ¹² Eritema: también incluye eritema generalizado. ¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.					

Tabla 6 Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤1 (GPA <160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 pacientes. En el grupo de Piqray más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 28,9% de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant.

Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2-220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para tratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 73,9% (113/153) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 86 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray (3,5% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción.



Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 5 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado ≥ 2 , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado ≥ 2 fue de 46 días (intervalo: 1-442 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada (véase la Tabla 5 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, que incluirá la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant. Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatobiliar y secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib ($\leq 15\%$) en el ser humano es baja y, por lo tanto, Piqray puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP

El alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) *in vitro*, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción del alpelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatobiliar y la secreción intestinal del alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib

Sustratos de la CYP3A4



No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam).

Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibidor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej., rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray.

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

Las evaluaciones *in vitro* indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes de AUC y de $C_{\text{máx}}$ de la warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación *in vitro*; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77%. Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si el alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará la muestra de tejido tumoral, si la hay.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA.

La dosis recomendada de Piqray es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se omite una dosis de Piqray, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA). Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray¹

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg
¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.		

En las Tablas 2, 3 y 4 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Hiperglucemia

Tabla 2Modificación de la dosis y manejo de la hiperglucemia¹

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
GPA (>LSN)	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia. Se recomienda la interconsulta en pacientes con GPA >250 mg/dl. Se debe explicar a las pacientes los cambios de estilo de vida que pueden contribuir a reducir la hiperglucemia.
GPA (>LSN-160 mg/dl) o (>LSN-8,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ .
GPA (>160-250 mg/dl) o (>8,9-13,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar aún más el tratamiento con antidiabéticos orales. ³ Si la GPA no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda, reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GPA.
GPA >250-500 mg/dl o >13,9-27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina ³) durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad). Si la GPA disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior. Si la GPA no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia. Si la GPA no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, ³ se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
>500 mg/dl o ≥27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda ³ (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado. Si la GPA disminuye a ≤500 mg/dl o ≤27,8 mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GPA de <500 mg/dl. Si se confirma un valor de GPA >500 mg/dl o ≥27,8 mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
Determinar los valores de GPA, HbA1c o ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia. Después de iniciar el tratamiento con Piqray, vigilar la glucemia o la GPA por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica. Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, vigilar la glucemia o la GPA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la glucemia o la GPA disminuyan a ≤160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la glucemia o la GPA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado. ¹ Los valores de GPA o de glucemia son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos.	

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina y sensibilizadores a la acción de la insulina (como las tiazolidinadonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario. ³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.	

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos [la filial considerará la pertinencia de incluir esta recomendación]. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción¹

Grado de severidad de la erupción	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal (SC) con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas.
Grado 2 (10-30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides orales.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción sea de grado ≤1. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos u orales y antihistamínicos orales. Una vez que la erupción mejore a grado ≤1, reanudar la administración de Piqray en el mismo nivel de dosis tras la primera manifestación de erupción, y en el nivel de dosis inmediato inferior si es la segunda manifestación de erupción.

Grado de severidad de la erupción	Recomendación
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampoloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.
¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.	

Otras reacciones adversas

Tabla 4 Modificación de la dosis y manejo en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia y erupción)¹

Grado de severidad de la reacción adversa	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado. ^{2,3}
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤1, y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. ²
Grado 4	Suspender de forma permanente la administración de Piqray. ³
¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE. ² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta la recuperación a grado ≤1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray. ³ Para diarrea de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que el grado sea ≤1 y reanudarla en el mismo nivel de dosis. Para diarrea de grado 4, interrumpir la administración de Piqray hasta que el grado sea ≤1 y reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant, donde figuran directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray en esta población.

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente).

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)
No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)
No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Los comprimidos de Piqray deben ingerirse enteros (sin masticar, triturar ni partir antes de su ingestión). Los comprimidos rotos, agrietados o alterados de algún otro modo no deben ingerirse.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020000737 emitido mediante Acta No. 11 de 2019 numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto Ref No. N/A del 21 de noviembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191048057
- Declaración sucinta Ref No. N/A del 21 de noviembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191048057

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

MAYZENT 0.25 mg
MAYZENT 2 mg

Expediente

:

20154415

Radicado

:

20181008438 / 20191016000 / 20201021665

Fecha

:

05/02/2020

Interesado

:

Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 0.25mg de Siponimod
Cada tableta recubierta contiene 2mg de Siponimod

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Mayzent está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).

Contraindicaciones:
Ninguna

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Infecciones

Un efecto farmacodinámico fundamental de Mayzent es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Los efectos de Mayzent sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

Antes de instaurar el tratamiento con Mayzent se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o tras la suspensión de la terapia previa).

En los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con Mayzent hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Mayzent, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Mayzent que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Mayzent si el paciente contrae una infección grave.

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ni de meningitis criptocócica (MC) con Mayzent durante el programa de desarrollo, tales casos se han descrito con otro modulador del receptor de la esfingosina-1- fosfato (S1P). Si se sospecha que el paciente padece LMP o MC, debe suspenderse el tratamiento con Mayzent hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética (incluido un caso de reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster [VZV] que produjo meningitis) durante el programa de desarrollo de Mayzent. Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus.

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticosteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia.

Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con Mayzent 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con Mayzent y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Mayzent. Se recomienda suspender el tratamiento con Mayzent desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación planificada.

Edema macular

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Mayzent y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis y retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Mayzent, así como exploraciones periódicas durante la misma.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Mayzent en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con Mayzent es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Mayzent produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Mayzent el día 6.

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1.

Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6.

El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (l.p.m.). Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención.

Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con Mayzent se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG]). Al inicio del tratamiento con Mayzent se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran



normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Mayzent.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con Mayzent con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado. Como medida de precaución, los pacientes con bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca 55 l.p.m.), con bloqueo AV de primer o de segundo grado [de tipo Mobitz I] o con antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Mayzent por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. Se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc 500 ms deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan.

Debido al riesgo de arritmias graves, Mayzent no debe utilizarse en pacientes con bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz II o superior, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Mayzent no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

El uso de Mayzent en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

Un estudio minucioso del intervalo QT no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del QT por parte de Mayzent ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con Mayzent puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Mayzent no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del QT (QTc 500 ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la posibilidad de administrar Mayzent en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Mayzent no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej.: quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej.: amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a taquicardia ventricular en entorchado (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Mayzent produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Mayzent no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Mayzent en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej.: ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas sustancias durante la fase inicial de tratamiento con Mayzent puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Mayzent no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Si se piensa en la posibilidad de administrar Mayzent con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Mayzent, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Mayzent se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Mayzent. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es 50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea 50 l.p.m. Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Mayzent; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Mayzent de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio clínico de fase III se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Mayzent y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo. En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Mayzent cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Mayzent.

Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (PFH) durante el tratamiento con Mayzent, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Mayzent en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de Mayzent. No obstante, si un paciente en tratamiento con Mayzent presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Mayzent después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Mayzent justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9. Los pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9*3 (el genotipo CYP2C9*3*3 está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas) no deben recibir Mayzent. El uso de Mayzent en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores.

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg al día para evitar la exposición elevada al siponimod.

Retirada del tratamiento

Después de retirar el tratamiento con Mayzent, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la del siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis.

El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 1737 pacientes con esclerosis múltiple han recibido tratamiento con siponimod en dosis de por lo menos 2 mg al día. Dichos pacientes participaron en los estudios A2304 —un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes con EMSP— y A2201 —un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de búsqueda de la dosis con diseño adaptativo y comparativo con placebo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). En el estudio A2304 se aleatorizó a 1651 pacientes con EMSP en proporción 2:1 para recibir Mayzent (en dosis de 2 mg una vez al día) o el placebo. La duración mediana del tratamiento fue de 18 meses (rango: 0-37 meses). En el estudio A2201 se aleatorizó a 297 pacientes con EMRR para recibir Mayzent (en dosis diarias únicas de entre 0,25 y 10 mg) o el placebo por espacio de hasta 6 meses.

En el estudio A2304, el porcentaje de pacientes que finalizaron la parte con doble enmascaramiento del estudio fue mayor en el grupo con siponimod (66,7%) que en el grupo

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

con placebo (59,0%). Los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento en los grupos del siponimod o del placebo fueron por decisión propia de los sujetos o tutores (10,3% con siponimod frente al 13,0% con el placebo), la evolución de la enfermedad (9,1% con siponimod frente al 14,8% con el placebo) o los eventos adversos (8,5% con siponimod frente al 5,1% con el placebo). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en el grupo de 2 mg de siponimod del estudio A2304 fueron la cefalea y la hipertensión (arterial).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se han definido principalmente en función de las descritas en el estudio A2304 (Tabla 1) y se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en el estudio A2304^

Reacciones adversas	Siponimod (2 mg) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	15,2	13,9	Muy frecuente
Mareo	6,8	4,8	Frecuente
Crisis convulsiva*	1,7	0,4	Frecuente
Temblor*	1,6	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	6,7	3,5	Frecuente
Diarrea	6,4	4,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			

Reacciones adversas	Siponimod (2 mg) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Dolor en una extremidad*	6,3	4,0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico*	8,1	4,4	Frecuente
Astenia	2,5	1,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Prueba de función hepática aumentada*	11,3	3,1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1,5	0,5	Frecuente
^Población de la fase principal comparativa con placebo. *Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes.			

Descripción de reacciones adversas específicas

Infecciones

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2,5%) que con el placebo (0,7%).

Edema macular

El edema macular se comunicó con más frecuencia en los pacientes que recibieron el siponimod (1,8%) que en los tratados con placebo (0,2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 o 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6-12 meses. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar el siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición al fármaco.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular.

Pruebas de la función hepática (PFH)

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con siponimod se ha registrado elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo ALT). En el ensayo de fase III en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron el placebo (3,1%) y por lo general se trataba de elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la γ-GT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio



del tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras retirar el siponimod.

Tensión arterial

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP se comunicaron casos de hipertensión (arterial) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron el placebo (9,0%). El tratamiento con siponimod produjo un aumento de la tensión arterial sistólica y diastólica que se manifestó desde el inicio del tratamiento, alcanzó su efecto máximo al cabo de aproximadamente 6 meses de tratamiento (sistólica: 3 mmHg; diastólica: 1,2 mmHg) y luego permaneció estable. El efecto persistió con el tratamiento continuo.

Convulsiones

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP se registraron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod y en el 0,4% de los pacientes que recibieron el placebo. Se desconoce si estos eventos guardaban relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con el siponimod o con ambos a la vez.

Efectos respiratorios

Durante el tratamiento con siponimod se apreciaron disminuciones leves del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de -0,1 l en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Mayzent no se ha estudiado en combinación con fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener cuidado durante la administración conjunta debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante tal terapia y en las semanas siguientes a la finalización de la administración de cualquiera de esos medicamentos.

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo en el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Mayzent después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Mayzent justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Por lo general, Mayzent puede comenzar a administrarse inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón β o acetato de glatirámico.

Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT y fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca



Durante la fase inicial de tratamiento, debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, Mayzent no debe administrarse con antiarrítmicos de las clases Ia (p. ej.: quinidina o procainamida) o III (p. ej.: amiodarona o sotalol) ni con medicamentos que tengan propiedades arritmógenas conocidas y sean capaces de prolongar el QT, antagonistas del calcio que disminuyan la frecuencia cardíaca (p. ej.: verapamilo o diltiazem) ni con otras sustancias que puedan disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej.: ivabradina o digoxina). Si se tiene pensado administrar Mayzent se debe consultar a un cardiólogo.

Betabloqueantes

Debido a los efectos aditivos en la disminución de la frecuencia cardíaca, se debe tener cuidado cuando se inicie un tratamiento con Mayzent en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes. Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Mayzent.

El efecto cronótropo negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizó en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica. La adición de propranolol en el estado de equilibrio farmacocinético-farmacodinámico del siponimod produjo menos efectos cronótropos negativos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) que la adición de siponimod en el estado de equilibrio farmacocinético-farmacodinámico del propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

Vacunas

El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos entraña un riesgo de infección y por eso debe evitarse durante el tratamiento con Mayzent y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Durante el tratamiento con Mayzent y hasta un mes después de haberlo suspendido, las vacunas pueden ser menos eficaces. No se cree que la eficacia de la vacuna pueda verse menoscabada si el tratamiento con siponimod se suspende desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación.

Interacciones farmacocinéticas

Capacidad de otros medicamentos para afectar la farmacocinética del siponimod (siponimod como sustrato)

El siponimod es metabolizado principalmente por la forma CYP2C9 del citocromo P450 (79,3%) y en menor grado por la CYP3A4 (18,5%). La CYP2C9 es una enzima polimórfica, y es de prever que los efectos por interacción farmacológica en presencia de inductores de la CYP3A o de la CYP2C9 dependerán del genotipo de CYP2C9.

Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Mayzent puede combinarse con todos los tipos de inhibidores de la CYP3A4 y la CYP2C9 sin mayores repercusiones sobre la seguridad o la eficacia en casi todos los pacientes.

Se debe actuar con cautela en pacientes con genotipo CYP2C9*2*2 cuando el siponimod se combine con inhibidores moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej.: fluconazol). En dichos pacientes se puede pensar en la posibilidad de ajustar la dosis a 1 mg al día ya que se espera que la exposición al siponimod sea 2,7 veces mayor.

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Mayzent puede combinarse con la mayoría de los tipos de inductores de la CYP3A4 y la CYP2C9.



No obstante, como se prevé una reducción en la exposición al siponimod, hay que tomar precauciones cuando este se combine con:

- Inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (p. ej.: carbamazepina) en todos los pacientes, con independencia del genotipo.
- Inductores moderados de la CYP3A4 (p. ej.: modafinilo) en pacientes con genotipo *CYP2C9*1*3* o *CYP2C9*2*3*.

Se espera que los inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) y los inductores moderados de la CYP3A4 (p. ej.: modafinilo) reduzcan significativamente la exposición al siponimod, en hasta el 76% y el 51%, respectivamente, a juzgar por los estudios clínicos de interacción farmacológica y la evaluación informática de la capacidad de interacción farmacológica.

Capacidad del siponimod para afectar la farmacocinética o la farmacodinámica de otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de siponimod con el anticonceptivo oral combinado etinilestradiol + levonorgestrel no reveló efectos de interés clínico en la farmacocinética o la farmacodinámica de dicho anticonceptivo. En otras palabras, la eficacia del anticonceptivo oral investigado se mantuvo durante el tratamiento con siponimod. Si bien no se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros gestágenos, no se espera que el siponimod afecte la eficacia de los anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

El siponimod disminuye la cifra de linfocitos sanguíneos a través de su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos linfocíticos de un paciente tratado con Mayzent.

Las pruebas de laboratorio que requieren el uso de células mononucleadas circulantes necesitan volúmenes importantes de sangre debido al número reducido de linfocitos circulantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario determinar el genotipo de *CYP2C9* del paciente. Mayzent no debe usarse en pacientes con genotipo *CYP2C9*3*3*.

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Mayzent.

Inicio del tratamiento

El tratamiento debe comenzar con un envase de inicio que alcanza para 5 días. El ajuste de la dosis comienza con una dosis diaria única de 0,25 mg los días 1 y 2 y luego se administra una dosis diaria de 0,5 mg el día 3 (dos comprimidos de 0,25 mg), de 0,75 mg el día 4 (tres comprimidos de 0,25 mg) y de 1,25 mg el día 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2 mg diarios de Mayzent a partir del día 6.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante los 6 primeros días de tratamiento la dosis diaria recomendada debe tomarse una vez al día por la mañana, con o sin alimentos.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento, este debe reanudarse con un nuevo envase de inicio.

Población destinataria general

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent es de 2 mg una vez al día con o sin alimentos. En los pacientes con genotipo *CYP2C9*1*3* o *CYP2C9*2*3*.

Reanudación de la terapia de mantenimiento tras interrumpir el tratamiento

Si se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento con Mayzent, hay que volver a empezar el tratamiento con un nuevo envase de inicio (véase el apartado previo Inicio del tratamiento). Las interrupciones del tratamiento que conlleven la omisión de hasta tres dosis diarias consecutivas no requieren reajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Farmacogenómica

Mayzent no debe usarse en pacientes con genotipo *CYP2C9*3*3*.

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent en los pacientes con genotipo *CYP2C9*2*3* o *CYP2C9*1*3* es de 1 mg una vez al día. Para instaurar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (véase Inicio del tratamiento).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Mayzent en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis de Mayzent en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis de Mayzent en pacientes mayores de 65 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2020001948, en el sentido de:

- Que este recurso y las consideraciones científico-técnicas que lo fundamentan se remitan a la SEMNNIMB para su correspondiente evaluación.
- Que se apruebe la evaluación farmacológica del medicamento MAYZENT 0,25mg y MAYZENT 2mg, cuya sustancia activa es Siponimod 0,25mg y Siponimod 2mg, así como el prospecto y la declaración sucinta.
- Que dicha Comisión Revisora recomiende declarar a la sustancia activa Siponimod nueva entidad química, de conformidad con el Decreto 2085 de 2002.
- Que, como consecuencia de lo anterior, se revoque el artículo 1 de la Resolución 2020001948, de 20 enero de 2020, y que se emita la correspondiente resolución de aprobación de la Evaluación Farmacológica.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.1.1.6 OLUMIANT® 2mg / OLUMIANT® 4mg

Expediente : 20175950
Radicado : 20201015154
Fecha : 27/01/2020
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2 mg de Baricitinib
Cada tableta recubierta contiene 4 mg de Baricitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Artritis Reumatoide

Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

Dermatitis Atópica

Olumiant está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos para terapia sistémica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Embarazo

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. En estudios clínicos de artritis reumatoide, en pacientes naïve (sin tratamiento previo), la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib como monoterapia.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Olumiant se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes. Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con Olumiant se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con Olumiant no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con Olumiant. No se debe administrar Olumiant a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Olumiant en pacientes con TBC previa latente no tratada.

Anomalías hematológicas

Se reportaron Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/L y Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/L en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos. Se informó hemoglobina < 8 g/dL en menos del 1% de los pacientes en ensayos clínicos de artritis reumatoide.

El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L, un RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/L o hemoglobina < 8 g/dL observados durante el control rutinario del paciente.

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). En estudios clínicos de artritis reumatoide, se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes ≥ 65 años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con Olumiant se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con Olumiant se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpo de superficie contra la hepatitis B y anticuerpo del núcleo (core) contra la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con Olumiant o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con Olumiant se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo. Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con Olumiant y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) ≥ 5 y ≥ 10 x límite superior normal (LSN). En estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con baricitinib.

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Olumiant hasta que este diagnóstico se excluya.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de neoplasias malignas tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. Olumiant se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con Olumiant se debe suspender, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y deben recibir el tratamiento adecuado.

Monitoreo de laboratorio

Tabla 4. Mediciones de laboratorio y guía de monitoreo

Medición de laboratorio	Acción	Guía de monitoreo
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es < 8 g/dL y se puede reanudar una vez que	

	la Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. En artritis reumatoide, los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones.

En dermatitis atópica, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporinas u otros inmunosupresores potentes.

Hipersensibilidad

Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con baricitinib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo *in utero* a dosis elevadas.

Olumiant está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Olumiant se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de baricitinib en la leche.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes, y Olumiant no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Olumiant teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de artritis reumatoide, las reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas con más frecuencia que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Olumiant en monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y náuseas (2,8%). Las infecciones reportadas con el tratamiento con Olumiant incluyeron herpes zóster.

En los ensayos clínicos de dermatitis atópica, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con monoterapia con Olumiant o en combinación con corticosteroides tópicos, fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (17,6%), aumento del colesterol LDL (12,2%) y dolor de cabeza (7,5 %). Las infecciones reportadas con el tratamiento con Olumiant incluyeron Herpes simple (5.6%).

Tabla de reacciones adversas

Artritis Reumatoide

Un total de 3.770 pacientes fueron tratados con Olumiant en ensayos clínicos en artritis reumatoide, lo que representa 10.127 pacientes-año de exposición. De estos, 2.960 pacientes con artritis reumatoide estuvieron expuestos a Olumiant durante al menos un año. Se integraron siete ensayos controlados con placebo (1142 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 1.215 pacientes recibieron placebo) con el fin de evaluar la seguridad de Olumiant en comparación con placebo durante un periodo de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

Dermatitis atópica

Un total de 1646 pacientes fueron tratados con Olumiant en estudios clínicos de dermatitis atópica representando un total de 1148 pacientes-años de exposición. De estos, 543 pacientes con dermatitis atópica estuvieron expuestos a Olumiant durante al menos un año.

Se integraron cuatro estudios controlados con placebo (397 pacientes con 4 mg una vez al día y 650 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de Olumiant en comparación con placebo de hasta 16 semanas después del inicio del tratamiento.

Tabla 5. Reacciones Adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) raras ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las frecuencias en la Tabla 5 están basadas en datos integrados tanto en artritis reumatoide como en las indicaciones de dermatitis atópica, a menos que se indique lo contrario; donde diferencias notables en la frecuencia son observadas en una indicación sola, estas diferencias son presentadas en los pie de notas de la tabla.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^a	Herpes zóster ^d Herpes simple ^b Gastroenteritis ^f Infecciones del tracto urinario Neumonía ^f	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 ⁹ células/L ^{c, f}	Neutropenia <1 x 10 ⁹ células/L ^c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^c		Hipertrigliceridemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas ^f	
Trastornos hepato biliares		Aumento de ALT ≥3 x LSN ^{c, f}	Aumento de AST ≥3 x LSN ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Acné ^e	
Trastornos del sistema inmunológico			Hinchazón de la cara, Urticaria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda
Investigaciones		Aumento de creatina fosfoquinasa >5 x LSN ^{c, e}	Aumento de peso

^a Término combinado (sinusitis aguda, sinusitis crónica, epiglotitis, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior).

^b Término combinado (eccema herpético, herpes simple, Erupción variceliforme de Kaposi, herpes simple oftálmico, herpes oral).

^c Incluye cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio

^d La frecuencia del herpes zoster se basa en ensayos clínicos de artritis reumatoide. En pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos de dermatitis atópica, la frecuencia de herpes zoster fue muy rara.

^e En pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la frecuencia de acné y creatina fosfoquinasa aumentada >5 x ULN, fue poco frecuente.

^f En pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos de dermatitis atópica, la frecuencia de gastroenteritis, neumonía, trombocitosis> 600 x 109 células/L, náuseas y ALT ≥3 x ULN, fue poco frecuente.



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Náuseas

En los estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y Olumiant (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) u Olumiant solo (4,4%). Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento. En los estudios clínicos de dermatitis atópica, la frecuencia de náuseas fue poco frecuente con el tratamiento con Olumiant (0.6%)

Infecciones

Artritis Reumatoide

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con acontecimientos ≥ 1 por 100 pacientes-año de exposición) fue de 101 con Olumiant en comparación con 83 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de severidad leve a moderada. En ensayos que incluyeron ambas dosis, se reportaron infecciones en el 31,9%, 28,8% y 24,1% de los pacientes hasta las 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de reporte para Olumiant en comparación con placebo para las RAM relacionadas con infección fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%). En pacientes naïve, hasta las 52 semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y Olumiant (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) u Olumiant solo (22,0%). La tasa de infecciones serias con Olumiant (1,1%) fue similar a placebo (1,2%). Para Olumiant, las infecciones serias más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones serias permaneció estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones serias en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-año.

Dermatitis Atópica

En estudios controlados, de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con ≥ 1 evento por 100 pacientes años de exposición) fue de 138 con Olumiant 4 mg en comparación con 115 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve a moderada. Se informaron infecciones en 34.0%, 34.3% y 28.6% pacientes de hasta 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. El porcentaje de pacientes que informaron RAM relacionadas con infecciones para Olumiant 4 mg en comparación con placebo fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (17,6% frente a 15,7%), infecciones del tracto urinario (2,1% frente a 1,2%), gastroenteritis (0,9% frente a 0,3%), herpes simple (5,6% frente a 2,6%), herpes zoster (0% frente a 0,5%) y neumonía (0% frente a 0,1%). En los estudios clínicos de dermatitis atópica, la frecuencia de infecciones fue generalmente similar a la observada en pacientes con artritis reumatoide, excepto la gastroenteritis y la neumonía, que eran poco frecuentes y el herpes zoster, que era muy raro. Hubo menos infecciones de la piel que requirieron tratamiento antibiótico con Olumiant 4 mg (3.8%) que con placebo (5.4%). El porcentaje de pacientes con infecciones graves con Olumiant 4 mg fue del 0,3% en comparación con el 0,7% para el placebo. La tasa de incidencia general de infecciones graves con baricitinib en el programa de ensayos clínicos de dermatitis atópica fue de 2,4 por 100 pacientes-año.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Artritis Reumatoide



En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se observaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x límite superior normal (LSN) en 1,4% y 0,8% de los pacientes tratados con Olumiant en comparación con 1,0% y 0,8% respectivamente de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En pacientes naïve, la combinación de Olumiant con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de estas elevaciones. Hasta por 52 semanas, la frecuencia de las elevaciones de ALT y AST ≥ 3 x LSN fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y Olumiant (7,5% y 3,8%) en comparación con metotrexato solo (2,9% y 0,5%) u Olumiant solo (1,9% y 1,3%).

El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST permanecieron estables a lo largo del tiempo incluyendo en el estudio de extensión a largo plazo.

Dermatitis Atópica

En estudios controlados, durante un máximo de 16 semanas, las elevaciones de ALT y AST ≥ 3 x LSN se observaron con poca frecuencia en 0.3% y 0.8% de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg, en comparación con 0.9% y 0.9% respectivamente de pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST se mantuvieron estables en el tiempo, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Dermatitis Atópica

En estudios controlados, durante un máximo de 16 semanas, las elevaciones de ALT y AST ≥ 3 x LSN se observaron con poca frecuencia en 0.3% y 0.8% de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg, en comparación con 0.9% y 0.9% respectivamente de pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST se mantuvieron estables en el tiempo, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

Artritis Reumatoide

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo ningún cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo. En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se observaron las siguientes tasas para Olumiant vs. placebo:

- Colesterol total aumentado $\geq 5,17$ mmol/L: 49,1% vs. 15,8%, respectivamente
- Colesterol LDL aumentado $\geq 3,36$ mmol/L: 33,6% vs. 10,3%, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado $\geq 1,55$ mmol/L: 42,7% vs. 13,8%, respectivamente
- Triglicéridos aumentados $\geq 5,65$ mmol/L: 0,4% vs. 0,5%, respectivamente

En ensayos que incluyeron ambas dosis se observó una relación con la dosis en el aumento del colesterol total $\geq 5,17$ mmol/L, reportado en 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes hasta por 16 semanas, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos incluidos el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Se observaron elevaciones a las 12 semanas y el colesterol total y LDL promedio aumentó hasta la semana 52. No hubo aumento en la relación LDL/HDL. No se observaron relaciones de dosis en estudios controlados de hasta 16 semanas, para el colesterol total, el colesterol LDL o el colesterol HDL. No hubo aumento en los niveles de triglicéridos. En estudios controlados, de hasta 16 semanas, se observaron las siguientes tasas para Olumiant vs. placebo:

- Colesterol total aumentado $\geq 5,17$ mmol/L: 20,8% vs. 9,6%, respectivamente
- Colesterol LDL aumentado $\geq 3,36$ mmol/L: 12,2% vs. 5,7%, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado $\geq 1,55$ mmol/L: 24,6% vs. 15,4%, respectivamente
- Triglicéridos aumentados $\geq 5,65$ mmol/L: 0,8% vs. 0,7%, respectivamente

Creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés)

En ensayos controlados de artritis reumatoide de hasta por 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK. Se produjeron aumentos significativos ($> 5 \times \text{LSN}$) en el 0,8% de los pacientes tratados con Olumiant y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en las elevaciones de CPK $\geq 5 \times \text{LSN}$ en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento.

En estudios controlados de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, los aumentos en los valores de CPK fueron comunes. Se produjeron aumentos significativos ($> 5 \times \text{LSN}$) de forma dependiente de la dosis en 3,8%, 2,6% y 1,9% de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide y dermatitis atópica no hubo casos confirmados de rhabdomiólisis. Se observaron elevaciones de CPK a las 4 semanas y después permanecieron estables en un valor más alto que el basal, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Neutropenia

En los ensayos controlados de artritis reumatoide y dermatitis atópica de hasta por 16 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/L en el 0,3% de los pacientes tratados con Olumiant en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un $\text{RAN} < 1 \times 10^9$ células/L. El patrón y la incidencia de los descensos en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Trombocitosis

En ensayos controlados de artritis reumatoide de hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de 600×10^9 células/L en el 2,0% de los pacientes tratados con 4 mg de Olumiant y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En estudios controlados de dermatitis atópica, durante hasta 16 semanas, se produjeron aumentos en el recuento de plaquetas por encima de 600×10^9 células/L en el 0,3% de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg y el 0% de los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de trombocitosis en los estudios de dermatitis atópica fue poco frecuente y menor que la observada en los pacientes con artritis reumatoide.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observó asociación entre el aumento de los recuentos de plaquetas y los acontecimientos adversos de naturaleza trombótica. El patrón y la incidencia de aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en un valor más alto que el basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos inmunosupresores:

No se ha estudiado la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la JAK. En artritis reumatoide, el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina estuvo limitado en los ensayos clínicos de baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. En dermatitis atópica, la combinación con ciclosporinas u otros inmunosupresores potentes no se ha estudiado y no se recomienda.

Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de baricitinib

Transportadores

In vitro, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la dosificación de probenecid (un inhibidor de OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC_(0-∞) de baricitinib sin cambio en su t_{máx} o C_{máx}. En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día. No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores de OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor de OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores de OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib, sin embargo, su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid así que no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

Enzimas del citocromo P450

In vitro, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

Transportadores

In vitro, baricitinib no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP y MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Baricitinib puede ser un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

Enzimas del citocromo P450

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las condiciones para las cuales está indicado Olumiant.

Posología

Artritis Reumatoide

La dosis recomendada de Olumiant es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis.

Dermatitis Atópica

La dosis recomendada de Olumiant es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes.

Olumiant puede ser usado con o sin corticoesteroides tópicos. También pueden ser usados inhibidores tópicos de calcineurina.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 12 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuo más allá de las 12 semanas.

Inicio del Tratamiento

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de $0,5 \times 10^9$ células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1×10^9 células/L, o que tengan un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores hayan aumentado por encima de estos límites.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Insuficiencia renal

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min. No se recomienda el uso de Olumiant® en pacientes con depuración de creatinina <30 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Olumiant en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Administración conjunta con inhibidores del OAT3

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Olumiant en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Vía oral.

Olumiant se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS11SEP19 Proposed TC v1.0 (13Dec19) allegado mediante radicado No. 20201015154
- Información para prescribir CDS11SEP19 Proposed TC v1.0 (13Dec19) allegado mediante radicado No. 20201015154

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.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. EVENITY® 210 mg

Expediente : 20166381
Radicado : 20191132607 / 20201029218
Fecha : 14/02/2020
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

La dosis de 210 mg está contenida en 2 jeringas prellenadas. Cada jeringa prellenada contiene 105 mg de Romosozumab en 1,17 mL de solución (90mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Evenity está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con aumento del riesgo de fractura. Evenity reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, clínicas y no vertebrales.

Evenity incrementa de manera significativa la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, cadera total y cuello femoral.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia

Evenity está contraindicado en pacientes con hipocalcemia no corregida.

Hipersensibilidad

Evenity está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad clínica conocida a Romosozumab o a cualquier componente de la formulación del producto.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:

Hipocalcemia

Se ha observado hipocalcemia transitoria en pacientes que reciben Evenity. Se debe corregir la hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con Evenity.

Supervisar a los pacientes para evaluar la presencia de signos y síntomas de hipocalcemia. Los pacientes deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se produjeron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas en el grupo de Evenity, que incluyen angioedema, eritema multiforme y urticaria. Si ocurre una reacción alérgica anafiláctica u otra reacción alérgica clínicamente significativa, se debe empezar un tratamiento apropiado e interrumpir el uso de Evenity.

Infarto de Miocardio y Accidente Cerebrovascular

En dos estudios controlados de gran envergadura sobre fracturas en los que se usó Evenity para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, se adjudicaron prospectivamente eventos cardiovasculares de infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular. En el estudio doble ciego con control activo (N = 4.054), durante la fase de tratamiento de 12 meses con Evenity, ocurrieron IM en 16 mujeres (0,8%) del grupo de Evenity y 5 (0,2%) del grupo de alendronato; ocurrieron accidentes cerebrovasculares en 13 mujeres (0,6%) del grupo de Evenity y 7 (0,3%) del grupo de alendronato. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes de IM o accidente cerebrovascular. En el estudio doble ciego controlado con placebo (N = 7.157), durante la fase de tratamiento de 12 meses con Evenity, ocurrieron IM en 9 mujeres (0,3%) del grupo de Evenity y 8 (0,2%) del grupo de placebo; ocurrieron accidentes cerebrovasculares en 8 mujeres (0,2%) del grupo de Evenity y 10 (0,3%) del grupo de placebo. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes de IM o accidente cerebrovascular.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se ha establecido una relación causal entre Evenity y estos eventos. En ambos estudios, la mayoría de las participantes tenían factores de riesgo comunes de enfermedades cardiovasculares, y dentro de cada estudio, los factores de riesgo cardiovasculares estaban equilibrados en los distintos grupos de tratamiento. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio en los pacientes con mayor riesgo de IM o accidente cerebrovascular. Se les debe indicar a los pacientes que estén atentos a los síntomas de IM y accidente cerebrovascular y que soliciten atención médica inmediata en caso de que se presenten dichos síntomas. Si un paciente experimenta un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Evenity.

Osteonecrosis Mandibular

La osteonecrosis mandibular (ONM), la cual puede ocurrir de forma espontánea, se asocia generalmente con la extracción dental y/o infección local con retraso en la cicatrización y ha ocurrido en raras ocasiones en pacientes que reciben Evenity en estudios clínicos.

Los pacientes de los cuales se sospecha que pueden tener o desarrollar ONM mientras reciben Evenity deben recibir atención de un odontólogo o cirujano oral. La interrupción del tratamiento con Evenity se debe considerar según la evaluación del riesgo-beneficio del individuo.

Fractura Femoral Atípica

En pacientes recibiendo Evenity en estudios clínicos, se observó en raras ocasiones fractura atípica por baja energía o fractura por traumatismo leve de la diáfisis femoral, que puede ocurrir de forma espontánea. Se debe sospechar de presencia de fractura atípica en cualquier paciente que presente dolor nuevo o inusual en el muslo, la cadera o la ingle y se le debe evaluar para descartar una fractura incompleta del fémur. Al paciente que presente una fractura atípica del fémur también se le debe evaluar para ver si presenta síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. La interrupción del tratamiento con Evenity se debe considerar según la evaluación del riesgo-beneficio del individuo.

Reacciones adversas:

Resumen del Perfil de Seguridad

Las reacciones adversas que se describen en la siguiente tabla se basan en datos agrupados de 12 meses sobre 3.695 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y 163 hombres con osteoporosis que recibieron tratamiento con Evenity en estudios clínicos Fase II y Fase III controlados con placebo. Las reacciones adversas de los pacientes tratados con Evenity (n = 2.040) en un estudio de Fase III doble ciego con control activo fueron de tipo similar a las observadas en los estudios controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1/10$) de los datos de seguridad agrupados fueron infección viral de las vías respiratorias superiores y artralgia.

Resumen Tabulado de las Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se muestran a continuación por clase de sistemas y órganos, y frecuencia, según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$).

Tabla 2. Resumen Tabulado de las Reacciones Adversas

Clase de Sistemas y Órganos	Reacción Adversa	Frecuencia Según CIOMS
Infecciones e infestaciones	Infección viral de las vías respiratorias superiores	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^a	Frecuente
	Rash	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Raro
	Eritema multiforme	Raro
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia ^b	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conector	Artralgia	Muy frecuente
	Cervicalgia	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema periférico	Frecuente
	Reacciones en el lugar de la inyección ^c	Frecuente

- a. Ver las Contraindicaciones y las Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.
- b. Definido como calcio sérico ajustado a la albúmina que estaba por debajo del límite inferior de normalidad.
- c. Las reacciones más frecuentes en el lugar de la inyección fueron dolor y eritema.

Immunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. Se ha evaluado la inmunogenicidad de Romosozumab mediante un inmunoensayo de detección de anticuerpos antiRomosozumab de unión. Para los pacientes en los que el inmunoensayo de detección en suero fue positivo, se realizó un ensayo in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En las mujeres posmenopáusicas que recibieron dosis de Evenity de 210 mg mensualmente, la incidencia de anticuerpos antiRomosozumab fue de 18,1% (1.072 de 5.914) para anticuerpos de unión y 0,8% (50 de 5.914) para anticuerpos neutralizantes. En todas las dosis estudiadas en mujeres posmenopáusicas, la incidencia combinada de



anticuerpos de unión y anticuerpos neutralizantes fue similar a la dosis de 210 mg mensuales, respectivamente. En los hombres con osteoporosis que recibieron dosis de Evenity de 210 mg mensualmente, la incidencia de anticuerpos antiRomosozumab fue coherente [17,3% (28 de 162) para anticuerpos de unión y 0,6% (1 de 162) para anticuerpos neutralizantes] con la observada en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. En los estudios clínicos no se observó ningún impacto en la eficacia y seguridad de Romosozumab en presencia de anticuerpos antiRomosozumab.

Interacciones:

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios de interacción de fármacos con Evenity.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria pesada en pacientes que reciben Evenity.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Evenity es de 210 mg administrados por vía subcutánea. Administrar Evenity una vez al mes por 12 meses.

Los pacientes deben estar adecuadamente suplementados con calcio y vitamina D.

Si se omite una dosis de Evenity, esta debe administrarse tan pronto como pueda reprogramarse. A partir de entonces, Evenity se puede programar cada mes desde la fecha de la última dosis.

Después de completar el tratamiento con Evenity, debe considerarse el cambio a otra terapia para la osteoporosis.

Método de Administración

La administración la debe realizar un individuo que haya sido capacitado para administrar el producto. Para administrar la dosis de 210 mg, aplicar 2 inyecciones subcutáneas de Evenity.

Para tener instrucciones detalladas respecto al almacenamiento, manipulación y administración, se deben seguir las pautas que se brindan en las "Instrucciones de Uso".

Instrucciones Importantes sobre la Administración

- Inspeccionar visualmente Evenity antes de la administración en busca de partículas y alteración de la coloración. Evenity es una solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo claro. No utilizar si la solución está turbia, contiene partículas o hay alteración en su coloración.
- Administrar Evenity en el abdomen, muslo o en la parte superior del brazo por vía subcutánea. Si se desea utilizar el mismo sitio de inyección, se debe asegurar de que no sea exactamente el mismo lugar del sitio de inyección que se utilizó para una inyección previa. No inyectar en áreas donde la piel esté sensible, presente moretones o esté roja o rígida.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sobredosis

No hay experiencia con sobredosis en estudios clínicos con Evenity.

Poblaciones Especiales:

Embarazo

Resumen de Riesgos

No hay estudios con Evenity en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce si Evenity causa daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

En los estudios reproductivos que se realizaron en ratas, los efectos relacionados con Romosozumab se limitaron a un ligero aumento en la incidencia de procesos ventrales reducidos sobre la sexta vértebra cervical. Este hallazgo se consideró un retraso en el desarrollo de un proceso esquelético que no se encuentra en los seres humanos. Los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana.

Datos Animales

Se evaluaron los efectos reproductivos y de desarrollo de Romosozumab en ratas en un estudio preliminar y definitivo de desarrollo embrionario-fetal, un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario y un estudio prenatal y posnatal.

En ratas preñadas que recibieron Romosozumab en exposiciones al menos 30 veces superiores que la exposición sistémica que se observó en seres humanos luego de una dosis subcutánea mensual de 210 mg de Romosozumab (con base en la comparación del ABC), los efectos relacionados con Romosozumab se limitaron a un ligero aumento en la incidencia de procesos ventrales reducidos sobre la sexta vértebra cervical en fetos en el Día 21 de Gestación, lo cual se resolvió en las crías mediante exámenes posnatales. Esta variación representa un ligero retraso en el desarrollo de un proceso esquelético que no se encuentra en los seres humanos, y, por lo tanto, este hallazgo no es relevante en humanos.

Las anomalías esqueléticas (incluidas la sindactilia y la polidactilia), ocurrieron en 1 de 75 crías en todos los estudios. Con base en el peso de la evidencia (incluida la incidencia de la única cría, la exposición media del grupo a Romosozumab, la presencia de anticuerpos antiRomosozumab en la madre y la ausencia de malformaciones esqueléticas en exposiciones maternas y fetales sustancialmente más elevadas), se llegó a la conclusión de que estas observaciones no tenían relación con Romosozumab. No hubo efectos adversos en el crecimiento y desarrollo posnatal.

La sindactilia ocurre en una alta incidencia en la esclerostosis, pero no para la mutación genética en pacientes heterocigotos. En el desarrollo del feto humano, el riesgo de desarrollar malformaciones en los dedos luego de exposición a Romosozumab, es bajo debido a que el momento de formación de éstos en los humanos es en el primer trimestre, cuando la transferencia placentaria de inmunoglobulinas es limitada.

Lactancia

Se desconoce si Evenity está presente en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y por el potencial de efectos adversos de Evenity en los infantes lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o discontinuar Evenity. Debe tenerse en cuenta el beneficio potencial de Evenity para la madre o el beneficio potencial de la lactancia para los infantes.

Fertilidad

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se dispone de datos sobre el efecto de Evenity en la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efectos sobre los criterios de valoración de fertilidad en dosis de hasta 300 mg/kg (100 veces la dosis clínica).

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Evenity en población pediátrica.

Población Geriátrica

De las 6.525 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con Evenity en estudios clínicos, 5.222 (80%) fueron ≥ 65 años y 2.385 (36,6%) fueron ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 29 mL/min/1,73 m²) o que reciban diálisis corren mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. Se recomienda la supervisión estrecha de los niveles de calcio. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es necesaria en pacientes con insuficiencia renal grave o que reciban diálisis.

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. 2019015368 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.2.8, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191132607
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191132607

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. HYRIMOZ® 40 mg

Expediente : 20175556
Radicado : 20201008331
Fecha : 17/01/2020
Interesado : Sandoz GMBH

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada jeringa precargada de 0.8 mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Hyrimoz en combinación con metotrexato, está indicado para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyendo metotrexato haya sido insuficiente.
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Hyrimoz puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Hyrimoz en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Hyrimoz puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis activa en pacientes a partir de 6 años que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA Hyrimoz está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación por elevada Proteína C Reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que presentan una respuesta insuficiente o son intolerantes a fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Artritis psoriásica

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que adalimumab reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad y que mejora la función física de los pacientes.

Psoriasis

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para un tratamiento sistémico.

Psoriasis pediátrica en placas

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para tratamiento tópico y fototerapias.

Hidradenitis supurativa (HS)

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa.

Enfermedad de Crohn

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticosteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticosteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Hyrimoz está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Uveítis

Hyrimoz está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticosteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticosteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticosteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional no es adecuada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe anotarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves. La función pulmonar alterada puede incrementar el riesgo de desarrollar infecciones. Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Hyrimoz. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, la monitorización se debe continuar durante este periodo.

El tratamiento con Hyrimoz no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se debe considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con Hyrimoz en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis.

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Hyrimoz deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Hyrimoz debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Hyrimoz en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis, de origen bacteriano, micobacteriano, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y pneumocistis en pacientes en tratamiento con adalimumab.

Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han notificado casos de hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a estas infecciones.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis, incluyendo reactivación y tuberculosis de nueva aparición, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Las notificaciones incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, es decir, diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Hyrimoz, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa e inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente con antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deberán realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y resultados de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Hyrimoz.

En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Hyrimoz debe ser cuidadosamente considerado.

Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica tuberculosis latente, se debe iniciar el tratamiento con una profilaxis anti-tuberculosa antes de comenzar el tratamiento con Hyrimoz y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Hyrimoz en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos a pesar de un resultado negativo en la prueba para la tuberculosis y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento.

A pesar de la profilaxis para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de la misma en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con adalimumab.

Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si aparecieran signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con Hyrimoz.

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Estas infecciones no se han identificado de forma sistemática en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF lo que ha originado retrasos en el tratamiento apropiado, en ocasiones con consecuencias mortales.

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección fúngica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Hyrimoz. El diagnóstico y la administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia previa en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal. Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Hyrimoz. Para aquellos pacientes



con análisis positivo para infección de hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B.

Se monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Hyrimoz. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Hyrimoz e iniciar un tratamiento anti-viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF incluyendo adalimumab se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Hyrimoz en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con Hyrimoz. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Hyrimoz y de forma regular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales pre-existentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Hyrimoz e iniciar el tratamiento apropiado.

Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no se observó evidencia de descenso de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células efectoras T, B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. En el entorno post-autorización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia, y otras enfermedades neoplásicas malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.



Se ha notificado la aparición de enfermedades neoplásicas malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y jóvenes adultos (hasta 22 años de edad) tratados con agentes antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo adalimumab en el entorno post-autorización.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los demás casos representan una variedad de enfermedades neoplásicas malignas e incluyen cánceres raros normalmente asociados con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollar enfermedades neoplásicas malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la comercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Estos casos raros de linfoma de células T cursan con una progresión muy agresiva y por lo general mortal de la enfermedad. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Hyrimoz debe ser cuidadosamente considerado. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Hyrimoz.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades neoplásicas malignas o en los que el tratamiento con adalimumab continúe tras desarrollar una enfermedad neoplásica maligna. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Hyrimoz.

En todos los pacientes, y en particular en aquellos que hayan recibido un tratamiento inmunosupresor extensivo o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Hyrimoz. Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF incluyendo adalimumab.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades neoplásicas malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por fumar en exceso.

Con los datos disponibles actualmente se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Se debe cribar para displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante el curso de la enfermedad a todos los pacientes con colitis ulcerosa que presenten un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o con colangitis esclerosante primaria), o que tengan antecedentes de displasia o carcinoma de colon. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(ej. trombocitopenia, leucopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Hyrimoz. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Hyrimoz.

Vacunas

En un ensayo con 226 sujetos adultos con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab o placebo se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23-valente y la vacuna trivalente para el virus de la gripe. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

En pacientes pediátricos se recomienda, si es posible, una actualización del calendario de vacunaciones de acuerdo con las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Hyrimoz.

Los pacientes en tratamiento con Hyrimoz pueden ser vacunados, excepto con vacunas de microorganismos vivos. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (p. ej., vacuna BCG) a lactantes expuestos a adalimumab en el útero durante los 5 meses siguientes a la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han notificado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tratados con adalimumab. Hyrimoz debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). Hyrimoz está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con Hyrimoz debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Hyrimoz puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con adalimumab sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Hyrimoz y da positivo a los anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Hyrimoz.

Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF

En ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en el tratamiento combinado de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación adalimumab y anakinra.

Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la



administración concomitante de adalimumab con otros FAME biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF.

Cirugía

La experiencia de seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de eliminación de adalimumab. Los pacientes tratados con Hyrimoz que requieran cirugía, deben controlarse muy de cerca por la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia de seguridad en los pacientes a los que se les ha practicado una artroplastia, mientras estaban en tratamiento con adalimumab, es limitada.

Obstrucción del intestino delgado

Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas establecidas que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora ni causa las estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de infecciones graves en sujetos mayores de 65 años (3,7 %) tratados con adalimumab fue mayor que para aquellos menores de 65 años (1,5 %). Algunas de dichas infecciones tuvieron un resultado mortal. Se debe prestar una atención particular en relación al riesgo de infecciones cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Ver Vacunas arriba.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis de 0,8 ml, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Hyrimoz.

Embarazo

Un gran número de embarazos (aproximadamente 2.100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos con vida conocidos, incluyendo más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, fueron reclutadas 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre, y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. La variable principal fue la prevalencia de las principales anomalías congénitas que se dan al nacer. La tasa de embarazos que termina con, al menos, un recién nacido vivo con un defecto congénito grave fue de 6/69 (8,7%) en mujeres con AR tratadas con adalimumab y 5/74 (6,8%) en mujeres con AR sin tratamiento (OR no ajustado 1,31, 95% IC 0,38-4,52) y 16/152

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(10,5%) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4%) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustado 1,14, IC 95% 0,31-4,16). El OR ajustado (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95% 0,45 a 2,73) para AR y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas para las variables secundarias de abortos espontáneos, defectos congénitos menores, parto prematuro, tamaño al nacer e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron nacimientos de niños muertos o neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada debido a las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal de adalimumab.

Debido a la inhibición del $TNF\alpha$, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.

Adalimumab puede atravesar la placenta al suero de niños nacidos de madres tratadas con adalimumab durante el embarazo. Como consecuencia, estos niños pueden tener un riesgo incrementado de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada extraída de la literatura publicada indica que adalimumab se excreta a través de la leche materna en concentraciones muy bajas con una presencia de adalimumab en leche humana en concentraciones del 0,1% al 1% del nivel sérico materno. Administrada por vía oral, la inmunoglobulina G se somete a proteólisis intestinal y tiene una biodisponibilidad escasa. No se prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna. En consecuencia, Hyrimoz puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos preclínicos disponibles sobre el efecto de adalimumab en la fertilidad.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer hasta 4 meses o más después de la última inyección de Hyrimoz.

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardíaca:

- erupción grave, urticaria;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- respiración difícil al hacer ejercicio o al estar tumbado o hinchazón de pies.

Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- signos y síntomas de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar, sensación de debilidad, cansancio o tos;
- síntomas de problemas nerviosos, como hormigueo, entumecimiento, visión doble, debilidad en brazos o piernas;
- signos de un cáncer de piel, como una protuberancia o una herida abierta que no se cura;
- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

Los siguientes efectos adversos se han observado con adalimumab:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);
- infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal (de vientre);
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor en los músculos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infección de oído;
- infecciones de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- síntomas de compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas (hinchazón sólida con sangre coagulada);
- tos;

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el cuerpo que puede causar la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía (lesión de nervio);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
- interrupciones del sueño;
- impotencia;
- inflamaciones.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la infección de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

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

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).

Algunos efectos adversos observados en los ensayos clínicos con adalimumab no tienen síntomas y sólo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- enzimas hepáticas altas.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- valores de bilirrubina altos (análisis de sangre de la función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

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.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Hyrimoz debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para Hyrimoz. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Hyrimoz. A los pacientes tratados con Hyrimoz se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Hyrimoz si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con Hyrimoz, se deben optimizar otros tratamientos concomitantes (por ejemplo, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Hyrimoz 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 Hyrimoz.

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Hyrimoz. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles 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.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario la interrupción del tratamiento, por ejemplo, antes de una cirugía o si se produce una infección grave.

Los datos disponibles sugieren que cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con adalimumab tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se obtiene 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 Hyrimoz 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 Hyrimoz para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con Hyrimoz 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 debe reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis (ver sección 5.1). Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Hidradenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Hyrimoz 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 semanal 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 Hyrimoz. Durante el tratamiento con Hyrimoz se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Hyrimoz 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Enfermedad de Crohn

La pauta de dosificación inicial recomendado de Hyrimoz 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 Hyrimoz y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



re-administrar Hyrimoz. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Los corticoesteroides 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 Hyrimoz 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 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 se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos con colitis ulcerosa 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 dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía subcutánea.

Los corticoesteroides 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 Hyrimoz 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Hyrimoz no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Uveítis

La dosis recomendada de Hyrimoz 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 Hyrimoz se puede iniciar en combinación con corticoesteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticoesteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con Hyrimoz.

Se recomienda una evaluación anual del beneficio y riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

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

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada/pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes pediátricos que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg. Si se necesita una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de adalimumab que ofrezcan esa opción.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 1). Hyrimoz se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 1. Dosis de Hyrimoz para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del paciente	Pauta posológica
10 kg hasta < 30 kg	–
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

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 se debe ser reconsiderar 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.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de 6 años se basa en el peso corporal (tabla 2). Hyrimoz se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Hyrimoz para pacientes con artritis asociada a entesitis

Peso del paciente	Pauta posológica
15 kg hasta < 30 kg	–
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con psoriasis en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 3). Hyrimoz se administra mediante inyección por vía subcutánea.

Tabla 3. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

Peso del paciente Pauta posológica

15 kg hasta < 30 kg – Dosis inicial de 40 mg, seguida

≥ 30 kg 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 adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos 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.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Hidradenitis supurativa en adolescentes (a partir de 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación (ver sección 5.2).

La dosis recomendada de Hyrimoz es de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1 mediante inyección subcutánea.

En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas, se puede considerar un incremento de dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Hyrimoz. Durante el tratamiento con Hyrimoz se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Hyrimoz según proceda.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo (ver datos en adultos en sección 5.1).

El uso de adalimumab en niños menores de 12 años para la indicación de enfermedad de hidradenitis supurativa no es relevante.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 4). Hyrimoz se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 4. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4
< 40 kg	40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, siendo conscientes de que el riesgo de acontecimientos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	–
≥ 40 kg	80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, siendo conscientes de que el riesgo de acontecimientos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

*Nota: Hyrimoz solo está disponible actualmente en jeringa precargada de 40 mg y de pluma precargada de 40 mg.

Los pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de dosificación:

- ≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación de enfermedad de Crohn no es relevante.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Hyrimoz en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 5). Hyrimoz se administra en inyección por vía subcutánea.

En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 5. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con uveítis

Peso del paciente	Pauta posológica
< 30 kg	—
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato

Cuando se inicie la terapia con Hyrimoz, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes ≥ 30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años.

El uso de Hyrimoz en niños menores de 2 años para esta indicación no es relevante.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Colitis ulcerosa pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de adalimumab en niños de 4 a 17 años. No se dispone de datos.

El uso de adalimumab en niños menores de 4 años para la indicación de colitis ulcerosa no es relevante.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

No hay un uso relevante de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

Forma de administración

Hyrimoz se administra mediante inyección subcutánea.
Las instrucciones completas para su uso se describen en el prospecto Adalimumab está disponible en otras concentraciones y presentaciones.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201008331

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.

3.2.2. 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:

1. Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia
2. Redditux en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes
3. Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP
4. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción
5. Tratamiento en primera línea de la Leucemina Linfocítica Crónica (LLC) en asociación con quimioterapia
6. Redditux en asociación con quimioterapia para tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) recidivante o refractaria
7. 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 del daño en las articulaciones medido por rayos X y mejora la función física cuando se administra en combinación con metotrexato.
8. Redditux está indicado para el tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Citoplásmicos Antineutrófilos) asociado con granulomatosis con poliangeítis (GPA) también conocida como granulomatosis de Wegener y poliangeítis 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 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 reducidas. 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de las tasas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% vs. 82% a por lo menos 2 serotipos 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 poliangéitis (GPA) y poliangéitis 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,

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 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 jirovecii	LMP	
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	disgusia (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

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
Trastornos cardíacos		+infarto de miocardio ^{4 y 6} , arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardíacos	*fallo del ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,	trastornos cardíacos graves ^{4 y 6}	insuficiencia cardíaca ^{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, irritación de garganta	aumento abdominal		perforación gastrointestinal ⁷	
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	

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
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. Ocurren 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 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 diagnostico 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

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 ($\geq 1/10$), 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 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		³ reacciones		

Trastornos generales y alteraciones en el Lugar de administración	relacionadas con la perfusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco , hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		relacionadas con la perfusión (edema 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			necrólisis 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 Necrolisis 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%)
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.

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 x 10⁹/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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 Poliangéitis (GPA) también conocida como Granulomatosis de Wegener y Poliangéitis 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados en el trámite de revocatoria directa con número de radicado 20191227276 del 19/11/2019, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, puesto que si bien los datos aportados para la evaluación permiten evidenciar algunas diferencias analíticas en atributos de caracterización entre el producto Redditux® y Mabthera® (Principio activo Rituximab) en el ejercicio de comparabilidad analítica, la similaridad se confirma y refuerza con el estudio clínico aportado y el historial de uso del medicamento (PSUR), información que en conjunto permite establecer un balance riesgo beneficio favorable sobre el producto de la referencia.

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:

- **Linfoma no Hodgkiniano:**

Rituximab I.V. (I.V: administración intravenosa) está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con linfoma no Hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción;
- pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

- **Leucemia linfocítica crónica:**

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

- **Artritis reumatoide**

Rituximab I.V. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada;
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se ha demostrado que Rituximab I.V. reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato,

- **Vasculitis asociada a ANCA (VAA):**

Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

Contraindicaciones:

- **Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica**
 - Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
 - Infecciones graves y activas
 - Pacientes en un estado inmunocomprometido grave
- **Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide y vasculitis asociadas a ANCA (VAA).**
 - Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
 - Infecciones graves, activas
 - Pacientes en un estado inmunocomprometido grave
 - Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Pacientes con linfoma no Hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

Rituximab se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.



El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

□ Reacciones relacionadas con la infusión de Rituximab I.V.:

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de Rituximab I.V., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica I.V. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con Rituximab I.V. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a Rituximab I.V.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera



infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de Rituximab y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

Rituximab interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de Rituximab I.V. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9/l$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con Rituximab I.V. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la administración de Rituximab se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de Rituximab I.V.. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab I.V.. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque Rituximab en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9/l$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. Rituximab I.V. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con Rituximab. Cuando Rituximab se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con Rituximab en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con Rituximab I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.



Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y 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. No se debe tratar con Rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de Rituximab en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con Rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con Rituximab I.V.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con Rituximab I.V. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con Rituximab I.V.

Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA [granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)]

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de Rituximab I.V. en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y la poliangitis microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Rituximab I.V. se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de Rituximab I.V. se administrará siempre premedicación con un

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de Rituximab I.V., a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de Rituximab I.V. que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de Rituximab I.V. y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico I.V., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá Rituximab I.V. temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos. En los pacientes con GPA y PAM, Rituximab I.V. se administró en combinación con dosis altas de glucocorticoides, que pueden reducir la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de Rituximab I.V. es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la infusión de Rituximab I.V. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión I.V. de Rituximab.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab I.V.. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Infecciones:

Considerando el mecanismo de acción de Rituximab y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con Rituximab I.V.. Rituximab I.V. no debe administrarse a pacientes con



infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar Rituximab I.V. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con Rituximab I.V. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B:

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que recibían Rituximab I.V. se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab I.V. se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y 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. No se debe tratar con Rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con Rituximab, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar Rituximab I.V. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con Rituximab I.V. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con Rituximab I.V., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con Rituximab I.V. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con Rituximab I.V. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal y aplicar las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con Rituximab I.V. La vacunación tiene que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab I.V.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab I.V. y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de Rituximab I.V. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con Rituximab I.V., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de Rituximab I.V.

En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab I.V. a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato

No se recomienda administrar Rituximab I.V. a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de Rituximab sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas, si bien la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta ahora no indican que sea probable tal efecto.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hematología

Formulación intravenosa

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con Rituximab I.V. en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RA se han categorizado en las tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RA se enumeran, dentro de cada grupo de frecuencia, por orden decreciente de gravedad. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Rituximab I.V. en monoterapia y en la terapia de mantenimiento

Las RA de la tabla siguiente se basan en los datos de estudios con un solo grupo que incluyeron a 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente Rituximab en monoterapia como tratamiento o retratamiento del LNH. La tabla también contiene RA basadas en datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron Rituximab como terapia de mantenimiento durante un periodo de hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, R-CHOP, R-CVP o R-FCM. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con Rituximab I.V.

Tabla 1 Resumen de las RA notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o linfoma folicular que habían recibido Rituximab I.V. en monoterapia (n = 356) o como terapia de mantenimiento (n = 671) en estudios clínicos

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥10%)	Frecuente (≥1% - <10%)	Poco frecuente (≥0,1% - <1%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones víricas	Septicemia, neumonía*, infección febril*, herpes zóster*, infección respiratoria*, infecciones micóticas, infecciones de causa desconocida	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia	Anemia, trombocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunitario	Angioedema	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, LDH elevada, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	Disgeusia
Trastornos oculares		Trastorno de la lagrimación, conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos, otalgia	

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥10%)	Frecuente (≥1% - <10%)	Poco frecuente (≥0,1% - <1%)
Trastornos cardiacos		Infarto de miocardio*, arritmia, fibrilación auricular*, taquicardia, trastorno cardíaco*	Insuficiencia ventricular izquierda*, taquicardia supraventricular*, taquicardia ventricular*, angina de pecho*, isquemia miocárdica*, bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Distensión abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema	Urticaria, alopecia*, sudación, sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgias, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome pseudogripal	Dolor en el lugar de la infusión
Exploraciones complementarias	Disminución de la concentración de IgG		

La frecuencia de cada término se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con «+», en los que el recuento se basó sólo en las reacciones graves (grado ≥3 según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]). Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia en el LNH y la LLC

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de Rituximab I.V. obtenidos en ensayos clínicos comparativos que se produjeron además de las observadas en la monoterapia y la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: de 202 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) tratados con R-CHOP, así como de 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y de 397 pacientes con LLC sin tratamiento previo y 274 con LLC recidivante o resistente al tratamiento que recibieron Rituximab I.V. en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC).

Tabla 2 Resumen de las RA graves notificadas en pacientes tratados con R-CHOP contra el LDLBG (n = 202), R-CHOP contra el linfoma folicular (n = 234), R-CVP contra el linfoma folicular (n = 162) o R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo (n = 397) o LLC recidivante o resistente al tratamiento (n = 274)

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥10%)	Frecuente (≥1% - <10%)
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Bronquitis aguda, sinusitis hepatitis B*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia#, neutropenia febril, trombocitopenia	Pancitopenia, granulocitopenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Trastorno cutáneo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, tiritona

* Incluye la reactivación y las infecciones primarias; la frecuencia se basa en un régimen de R-FC en la LLC recidivante o resistente al tratamiento.
El cálculo de la frecuencia se basó únicamente en las reacciones graves, definidas en ensayos clínicos como de grado ≥3 según los criterios comunes de toxicidad del NCI.
Sólo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.
Instauración prolongada o retardada de la neutropenia después de concluir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Los términos siguientes se han notificado como eventos adversos, aunque con una incidencia similar (diferencia entre los grupos <2%) o menor en los grupos de Rituximab I.V. que en los grupos de referencia: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, sobreinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensitivo, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndrome seudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro de la salud física general, caída, fracaso multiorgánico, trombosis venosa profunda de las extremidades, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus.

El perfil de seguridad de Rituximab I.V. en combinación con otras quimioterapias (por ejemplo, MCP, CHVP-IFN) es comparable al descrito para la combinación de Rituximab y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación intravenosa

Reacciones relacionadas con la administración:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

En más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron signos y síntomas indicativos de reacciones relacionadas con la infusión, que se observaron predominantemente durante la primera infusión. En asociación con la infusión de Rituximab I.V. se han dado casos de hipotensión arterial, fiebre, escalofríos moderados e intensos, urticaria, broncoespasmo, sensación de hinchazón de la lengua o la garganta (angioedema), náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el lugar de la enfermedad, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue <1%. Se han descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado



casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Formulación intravenosa

Tratamiento de combinación con una infusión 90 minutos (R-CVP en el LNH folicular; R-CHOP en el LDLBG)

En un estudio realizado para caracterizar la seguridad de las infusiones de 90 minutos de Rituximab I.V. en pacientes que toleraron bien la primera infusión convencional de Rituximab I.V., la incidencia de RRI de grado 3-4 el día de la infusión de Rituximab I.V. de 90 minutos del ciclo 2 o el día siguiente fue del 1,1% en los 363 pacientes evaluables (IC 95%: 0,3-2,8%). La incidencia de RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2-8) con la infusión de 90 minutos fue del 2,8% (IC 95%: 1,3-5,0%). No se observaron RRI agudas mortales.

Infecciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Rituximab I.V. indujo la depleción de los linfocitos B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció a una disminución de las inmunoglobulinas séricas sólo en una minoría de pacientes. El 30,3% de 356 pacientes presentaron infecciones bacterianas, víricas, micóticas y de causa desconocida, independientemente de la evaluación causal. En el 3,9% de los pacientes se registraron eventos infecciosos graves (de grado 3 o 4).

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Durante el tratamiento con Rituximab I.V. se observó una mayor frecuencia de infecciones en general, incluidas las infecciones de grado 3 y 4. No se observó toxicidad acumulada en lo que respecta a las infecciones notificadas durante el periodo de mantenimiento de 2 años.

Los datos de los ensayos clínicos incluyeron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva mortal, en pacientes con LNH, que tuvieron lugar después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

No se ha observado un aumento de la frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, que se registraron en el 12,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 16,4% de los que recibieron CVP. Se notificaron infecciones graves en el 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 4,4% de los que recibieron CVP. No se notificó ninguna infección potencialmente mortal en este estudio.

En el estudio de R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2-4 fue del 45,5% en el grupo de R-CHOP y del 42,3% en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2-4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5% frente al 2,6% en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de candidiasis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zóster de grado 2-4 fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5%) que en el grupo de CHOP (1,5%). La proporción de pacientes con infecciones o neutropenia febril de grado 2-4 fue del 55,4% en el grupo de R-CHOP y del 51,5% en el grupo de CHOP.

En los pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B de grado 3 y 4 (reactivación e infección primaria) fue del 2% en el grupo de R-FC y del 0% en el grupo de FC.



Eventos hemáticos

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se notificaron casos de neutropenia grave (grado 3-4) en el 4,2% de los pacientes; de anemia grave, en el 1,1%, y de trombocitopenia grave, en el 1,7%.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

En comparación con el grupo de observación, en el grupo de Rituximab I.V. se encontró una mayor incidencia de leucopenia de grado 3 y 4 (2% y 5%, respectivamente) y de neutropenia de grado 3 y 4 (4% y 10%, respectivamente). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue baja (1% en el grupo de observación y <1% en el grupo de Rituximab I.V.). En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos sobre la recuperación de los linfocitos B después del tratamiento de inducción con Rituximab I.V. transcurrieron 12 o más meses hasta que se normalizaron las cifras de linfocitos B.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

Durante el tratamiento en los estudios de Rituximab I.V. en asociación con quimioterapia, se registró generalmente mayor incidencia de leucopenia de grado 3-4 (R-CHOP 88% frente a CHOP 79%; R-FC 23% frente a FC 12%) y de neutropenia (R-CVP 24% frente a CVP 14%; R-CHOP 97% frente a CHOP 88%; R-FC 30% frente a FC 19% en pacientes con LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Ahora bien, la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció a una incidencia más alta de infecciones e infestaciones en comparación con los que recibieron sólo quimioterapia. En estudios de la LLC no tratada previamente y la LLC recidivante o resistente al tratamiento se ha observado que en algunos casos la neutropenia fue prolongada o se manifestó tardíamente después del tratamiento en el grupo de Rituximab I.V. más FC.

No se observaron diferencias importantes entre los grupos por lo que respecta a la anemia o la trombocitopenia de grado 3 y 4. En el estudio sobre el tratamiento de primera línea de la LLC, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 4% de los pacientes tratados con R-FC frente al 7% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 7% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 10% en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante o resistente al tratamiento, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 12% de los pacientes tratados con R-FC frente al 13% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 11% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 9% en el grupo de FC.

Eventos cardiovasculares

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se registraron eventos cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron la hipotensión y la hipertensión arterial. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas la taquicardia ventricular y la supraventricular) y angina de pecho de grado 3 y 4 durante una infusión de Rituximab I.V.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Se registraron eventos cardíacos como eventos adversos graves en <1% de los pacientes del grupo de observación y en el 3% de los pacientes



tratados con Rituximab I.V.: fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (<1%), isquemia miocárdica (<1%).

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

En el estudio de R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4 —sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de la taquicardia y el aleteo auricular o la fibrilación auricular— fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en el contexto de una infusión de Rituximab I.V. o se asociaron a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o manifestaciones de arteriopatía coronaria.

En la LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 3%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 4%; FC: 4%).

Concentraciones de IgG

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Después del tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) (<7 g/l) tanto en el grupo de observación como en el grupo de Rituximab I.V. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después hasta valores por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con Rituximab I.V. se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60% en el grupo de Rituximab I.V. durante todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% al cabo de 2 años).

Eventos nerviosos

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Durante el periodo de tratamiento, el 2% de los pacientes del grupo de R-CHOP, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos en el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de otros episodios tromboembólicos. En cambio, el 1,5% de los pacientes del grupo de CHOP sufrieron episodios cerebrovasculares, todos ellos durante el periodo de seguimiento.

En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 4%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 3%; FC: 3%).

Subpoblaciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Pacientes ancianos (≥65 años):

La incidencia de RA de cualquier grado y de RA de grado 3-4 fue similar en los ancianos (≥ 65 años) y en pacientes más jóvenes (88,3% frente al 92,0% para las RA de cualquier grado y 16,0% frente al 18,1% para las RA de grado 3 y 4).

Tratamiento de combinación

Pacientes ancianos (≥ 65 años):

En los pacientes con LLC no tratada anteriormente o con LLC recidivante o resistente al tratamiento, la incidencia de eventos adversos de la sangre y el sistema linfático de grado 3 y 4 fue mayor en los ancianos (65 años) que en pacientes más jóvenes.

Pacientes con gran masa tumoral:

La incidencia de RA de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes con gran masa tumoral que en los pacientes sin una gran masa tumoral (25,6% frente al 15,4%). En cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3% en los pacientes con gran masa tumoral y 89,2% en los pacientes sin gran masa tumoral).

Retratamiento con monoterapia:

El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier grado o RA de grado 3 y 4 después del retratamiento con más ciclos de Rituximab fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0% frente al 89,7% para las RA de cualquier grado y 13,3% frente al 14,8% para las RA de grado 3 y 4).

Experiencia en los ensayos clínicos en la artritis reumatoide

Formulación intravenosa

A continuación, se resume el perfil de seguridad de Rituximab I.V. en el tratamiento de pacientes con AR de moderada a grave. En la población total expuesta, más de 3.000 pacientes recibieron como mínimo un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que oscilaron entre 6 meses y más de 5 años, lo que equivale a una exposición global de 7.198 años-paciente; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RA enumeradas en la tabla 3 se basan en los datos de los periodos comparativos con placebo de cuatro ensayos clínicos multicéntricos de la AR. Las poblaciones de pacientes que recibieron Rituximab I.V. difirieron entre los diversos estudios: desde pacientes con AR activa precoz que no habían recibido tratamiento con metotrexato (MTX), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), hasta pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF (TNF-RI).

Se administraron 2 veces 1.000 mg o 2 veces 500 mg de Rituximab I.V., con una diferencia de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana) (v. 2.2 Posología y forma de administración en la Artritis reumatoide). En la tabla 3 se enumeran las RA con una incidencia $\geq 2\%$, con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota al pie correspondiente se definen del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3 Resumen de las RA notificadas en pacientes con artritis reumatoide en el periodo de control de los ensayos clínicos

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas, infección urinaria	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña de los pies
Trastornos del sistema inmunitario/ Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones relacionadas con la infusión*: hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaringeo, edema periférico, eritema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, migraña, mareos, ciática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlcera bucal, dolor en la región superior del abdomen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia y dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia ≥2% en el grupo de Rituximab en comparación con el placebo.
*Además, entre los eventos médicamente significativos notificados como infrecuentes asociados a RRI se encuentran los siguientes: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide.

En la población total expuesta, el perfil de seguridad estaba en consonancia con el observado en el periodo comparativo de los ensayos clínicos, sin que se identificaran nuevas RA.

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamiento se asociaron a un perfil de RA similar al observado después de la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en los ciclos posteriores debido al descenso de las RRI, las reagudizaciones de la AR y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos en la AR, las RA más frecuentes tras la administración de Rituximab I.V. fueron las RRI. De los 3.095 pacientes tratados con Rituximab I.V., 1.077 (35%) presentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, <1% (14 de 3.095) de los pacientes con AR que habían recibido una infusión de Rituximab I.V., en cualquier dosis, sufrieron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC ni ningún fallecimiento por RRI en los estudios clínicos. La proporción de eventos de grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que implicaron la retirada disminuyó en cada ciclo, y fue raro que se produjeran del ciclo 3 en adelante.

En 720 de 3.095 (23%) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (es decir, náuseas, prurito, fiebre, urticaria o exantema, escalofríos moderados e intensos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación de garganta, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera infusión de la primera exposición a Rituximab I.V. La premedicación con glucocorticoides por vía I.V. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos eventos.

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de Rituximab I.V. de 120 minutos de duración en pacientes con AR, los pacientes con AR activa moderada o grave que no sufrieron ninguna RRI grave durante la primera infusión del estudio o las 24 horas siguientes a la misma podían recibir una infusión de Rituximab I.V. de 120 minutos de duración. Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes que anteriormente hubieran padecido alguna RRI grave relacionada con la infusión de un tratamiento biológico para la AR. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI estaban en consonancia con los observados históricamente. No se observaron RRI graves.

Infecciones:

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 años-paciente en los pacientes tratados con Rituximab I.V. Las infecciones fueron de leves a moderadas predominantemente, y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 años-paciente; algunas de ellas fueron mortales. Además de las RA que se presentan en la tabla 3, entre los eventos clínicamente graves también se encuentra la neumonía, con una frecuencia del 1,9%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de tumores malignos tras la exposición a Rituximab I.V. en los estudios clínicos en la AR (0,8 por 100 años-paciente) está dentro del intervalo esperado para una población comparable en edad y sexo.

Experiencia en ensayos clínicos en vasculitis asociada a ANCA.

Formulación intravenosa

En el estudio clínico de la VAA, 99 pacientes fueron tratados con Rituximab I.V. (375 mg/m2, 1 vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Todas las RA enumeradas en la tabla 4 fueron eventos adversos con una incidencia ≥10% en el grupo tratado con Rituximab I.V. Las RA de la tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia ≥1/10).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes (≥10%) en pacientes con VAA tratados con Rituximab I.V. en el estudio clínico hasta el mes 6*

Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Infecciones e infestaciones		
Infecciones*	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgias	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		
ALT elevada	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%)

Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunitario		
Reacciones relacionadas con la infusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	10 (10,1%)	17 (17,3%)

* El diseño del estudio permitió el cambio de tratamiento o tratamiento según el criterio del médico, y 13 pacientes de cada grupo recibieron un segundo tratamiento durante el periodo de estudio de 6 meses.
* Las infecciones más frecuentes en el grupo del rituximab fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, las infecciones urinarias y el herpes zóster.
* Los términos notificados más frecuentemente en el grupo del rituximab fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en el estudio clínico de la GPA y la PAM se definieron como cualquier evento adverso que tuviera lugar, en la población de análisis de la seguridad, en un plazo de 24 horas desde el inicio de una infusión y al que los investigadores consideraran relacionado con la infusión. Se trató con Rituximab I.V. a 99 pacientes; el 12% sufrieron al menos una RRI. Todas las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. Las RRI más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el



temblor. Rituximab I.V. se administró en combinación con glucocorticoides I.V., que quizá hayan reducido la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Infecciones:

En los 99 pacientes tratados con Rituximab I.V., la tasa global de infección fue aproximadamente de 210 por 100 años-paciente (IC 95%: 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas, herpes zóster e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue aproximadamente de 25 por 100 años-paciente. La infección grave notificada con mayor frecuencia en el grupo de Rituximab fue la neumonía, con una frecuencia del 4%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados con Rituximab I.V. en el estudio clínico fue de 2,05 por 100 años-paciente. Considerando los índices de incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece ser similar a las notificadas anteriormente en poblaciones con GPA y PAM.

Alteraciones analíticas

Formulación intravenosa

Pacientes con artritis reumatoide

En pacientes con AR tratados con Rituximab I.V. se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad). Tras la disminución de la IgG o la IgM, no aumentó la tasa de infecciones en general o de infecciones graves.

Los episodios de neutropenia asociados al tratamiento con Rituximab I.V., la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada, se observaron en ensayos clínicos en pacientes con AR después del primer ciclo de tratamiento. La neutropenia puede presentarse varios meses después de la administración de Rituximab I.V.

En los periodos comparativos con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab I.V. y el 0,27% (2/731) de los que recibieron el placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 años-paciente después del primer ciclo de tratamiento, y de 0,97 y 0,88 por 100 años-paciente después de múltiples ciclos, respectivamente. Así pues, la neutropenia puede considerarse una RA del primer ciclo exclusivamente. El momento de instauración de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció a un aumento observado de las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de Rituximab I.V. después de los episodios de neutropenia.

Pacientes con vasculitis asociada a ANCA

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA o PAM tratados con Rituximab I.V. Al cabo de 6 meses, el 27%, 58% y 51% de los pacientes del grupo del Rituximab I.V. con valores iniciales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de la ciclofosfamida. En los pacientes con cifras bajas de IgA, IgG o IgM no aumentó la tasa de infecciones en general ni de infecciones graves.



En el estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, con doble enmascaramiento (doble ciego) de la ausencia de inferioridad del rituximab en la GPA y la PAM, el 24% de los pacientes del grupo del Rituximab I.V. (ciclo único) y el 23% de los pacientes del grupo de la ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTC.

En los pacientes tratados con Rituximab I.V., la neutropenia no se asoció a un incremento observado de las infecciones graves. No se ha estudiado en ensayos clínicos el efecto de ciclos múltiples de Rituximab I.V. en el desarrollo de neutropenia en pacientes con GPA y PAM.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con Rituximab de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab I.V. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de Rituximab.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de Rituximab I.V. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con Rituximab recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con Rituximab I.V. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

Rituximab debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Antes de cada administración de Rituximab, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si Rituximab no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.



Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos.

Formulación intravenosa

La formulación I.V. de Rituximab no debe administrarse por vía S.C.

Las soluciones para infusión preparadas no deben administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

Velocidad de infusión de la formulación intravenosa

Primera infusión intravenosa:

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los 30 minutos iniciales, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 4,25 horas.

Infusiones intravenosas posteriores:

Las infusiones posteriores de Rituximab I.V. pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 3,25 horas.

Dosis habitual

Formulación intravenosa

Tratamiento inicial:

Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de Rituximab I.V. como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

☐ Tratamiento de combinación por vía intravenosa

La dosis recomendada de Rituximab I.V. (R I.V.) en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

8 ciclos de R I.V. CVP (21 días/ciclo);

8 ciclos de R I.V. MCP (28 días/ciclo);

8 ciclos de R I.V. (21 días/ciclo); 6 ciclos si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos;

6 ciclos de R I.V. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de Rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibiendo las infusiones posteriores de Rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $> 5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a Rituximab I.V. pueden recibir Rituximab I.V. en una dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal, administrada en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes que no han sido tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con Rituximab I.V. en dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 infusiones en total).

Los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento pueden recibir, después de la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con Rituximab I.V. en dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, Rituximab I.V. debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab I.V. es de 375 mg/m^2 de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de Rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de Rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $>5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Leucemia linfocítica crónica

Formulaciones intravenosa

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 horas antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $>25 \times 10^9/\text{l}$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg I.V., poco antes de la administración de Rituximab,



para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Artritis reumatoide (AR):

Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía I.V., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de Rituximab I.V..

Un ciclo de Rituximab I.V. consta de 2 infusiones I.V. de 1.000 mg. La dosis recomendada de Rituximab es de 1.000 mg en infusión I.V., seguida, 2 semanas más tarde, por la segunda infusión I.V. de 1.000 mg.

La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

Infusiones alternativas posteriores de 120 minutos con la concentración de 4 mg/ml en un volumen de 250 ml:

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la infusión previas graves a cualquier biomedicamento o Rituximab, no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

La dosis recomendada de Rituximab I.V. para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar metilprednisolona en dosis de 1.000 mg I.V. al día durante 1-3 días, en combinación con Rituximab I.V., a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación se administrará prednisona oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante el tratamiento con Rituximab I.V. y después del mismo.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VAA durante el tratamiento con Rituximab I.V. y después del mismo, según proceda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica. Uso Institucional.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos PGR del producto.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir en cuanto a la información farmacológica aprobada en el presente concepto, y allegarlos en la solicitud del registro sanitario.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. JEX® TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20162090
Radicado : 20191252625
Fecha : 18/12/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Estradiol Hemihidrato equivalente a 1 mg de Estradiol 17 Beta + 2 mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) combinada continua.

Contraindicaciones:

Conocimiento o sospecha de cáncer de mama.

Diagnóstico confirmado o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes. Hiperplasia endometrial no tratada. Antecedentes de desórdenes tromboembólicos. Enfermedad tromboembólica reciente o activa. Porfiria. Insuficiencia renal severa o aguda. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 1.0

Nuevas indicaciones

Anticonceptivo hormonal

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

Jex® se administra en forma diaria en régimen de 28 días sin suspender, la toma de Jex® es continua. Se debe iniciar el tratamiento desde el primer día de la menstruación hasta completar las 24 tabletas activas y continuar con las 4 tabletas de placebo hasta completar 28 días de tratamiento. Tomar preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. La tableta puede tomarse con o sin alimentos. En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar ni disolver con líquido.

Las tabletas deben tomarse de manera continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al acabarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción.

La eficacia de Jex® (Estradiol Hemihidrato o 17 Beta Estradiol 1 mg + Drospirenona 2 mg) puede disminuir en caso de olvido de tabletas, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma de la tableta). En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto la hora en la que se debió haber consumido.

Nuevas contraindicaciones

Jex® está contraindicado en embarazo y lactancia. Antecedentes de tromboflebitis de las venas profundas y trastornos tromboembólicos. Arteriopatías de las coronarias o enfermedad cerebrovascular. Carcinoma mamario conocido o sospechado. Neoplasia estrógeno-dependiente conocida o sospechada. Hemorragia vaginal anormal sin diagnosticar. Perturbación de la función hepática. Antecedente de ictericia idiopática del embarazo. Síndrome de Dubin-Johnson. Trastornos del metabolismo de las grasas. Hipertensión arterial. Diabetes severa con cambios vasculares.

Nuevas precauciones o advertencias

Se recomienda que la paciente se someta a un examen médico y ginecológico completo, incluyendo citología antes de comenzar el tratamiento, y luego un seguimiento regular una vez al año. Fumar incrementa el riesgo de efectos adversos cardiovasculares; este riesgo aumenta con la edad, especialmente a partir de los 35 años. Jex® tiene un efecto transitorio inhibitorio sobre la ovulación y no lleva a la esterilidad. Sin embargo, se debe tener presente que, como en otros anticonceptivos hormonales, el ciclo normal ovulatorio puede ser interrumpido hasta por dos o tres meses luego de suspender el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Cambios del patrón del sangrado menstrual (ciclos más cortos, manchado, sangrado irregular), tensión mamaria, dolor abdominal, dismenorrea, náuseas, vomito y cefalea. Otros efectos pueden presentarse con el tratamiento hormonal anticonceptivo en general: Tromboflebitis, trombosis arterial o venosa, fenómenos tromboembólicos, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial y neurorretinitis.

Nuevas interacciones

La administración concomitante de Jex® y Rifampicina, Fenitoína, Primidona, Carbamazepina, Barbitúricos, Pirazolona, antibióticos tipo aminopenicilina, Cloranfenicol, Griseofulvina, Isoniacida, Nitrofurantoína, Sulfonamidas o Tetraciclinas podría reducir el efecto anticonceptivo o provocar sangrado irregular. Productos antidepresivos especialmente Hypericum Perforatum (St' Johns Wort) disminuyen la efectividad de los anticonceptivos en general. Los anticonceptivos hormonales también pueden reducir la

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eficacia de un tratamiento con anticonvulsivantes, hipotensores, hipnóticos, hipoglicemiantes, anticoagulantes y antidepresivos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que soporten el cambio de indicación de terapia de reemplazo hormonal a anticonceptivo, teniendo en cuenta que, si bien la asociación se encuentra en Normas en la misma concentración para la indicación como anticonceptivo, actualmente la Sala se encuentra en proceso de revisión del balance riesgo/beneficio de la asociación en la indicación solicitada.

**3.4.1.2. CARDIOASPIRINA 81 mg TABLETA CUBIERTA ENTERICA
CARDIOASPIRINA 100 mg TABLETA CUBIERTA ENTERICA**

Expediente : 19959398 / 1983281
Radicado : 20191255134 / 20191255130
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

- Cada tableta con cubierta entérica contiene 81 mg de Ácido Acetilsalicílico
- Cada tableta con cubierta entérica contiene 100 mg de Ácido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Indicaciones:

Antiagregante plaquetario.

Contraindicaciones:

Expediente 1983281:
Contraindicaciones

El ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en los casos siguientes:

- hipersensibilidad al ácido acetyl salicílico u otros salicilatos o aines o a cualquier otro componente del producto.
- broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.
- insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min).
- insuficiencia hepática severa.
- pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetyl salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito).
- tratamiento concomitante con metotrexato a dosis de 15 mg/semana o superiores.
- tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día.
- niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia.

Expediente 19959398:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica. Sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Pacientes con insuficiencia hepática severa. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<30\text{ml/min}$). Pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetil salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito). Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia. Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día. Lactancia. Niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia

Precauciones y advertencias:

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Este producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis. El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse. El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica. Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico. En los pacientes que recibieron concomitantemente nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia. Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada. Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños.

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
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 07 basada en CCDS 07 Nov.2019

Nuevas indicaciones:

Antiagregante plaquetario

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como Antiagregante Plaquetario se recomienda su empleo específicamente en las siguientes patologías:

- Reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de infarto miocárdico agudo
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo
- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular
- Reducción del riesgo de eventos isquémicos transitorios (AIT) y accidente cerebrovascular en pacientes con AIT
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con angina de pecho estable e inestable
- Prevención de trombo embolismo después de cirugía o intervención vascular, p. ej., angioplastia coronaria transluminal percutánea injerto de derivación coronaria (By pass), endarterectomía carotídea, derivaciones arteriovenosas
- Profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar después de una inmovilización prolongada, por ejemplo, después de cirugía mayor
- Reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio en personas con factores de riesgo cardiovascular, p. ej., diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, edad avanzada Antiagregante

Nueva dosificación:

Dosis

Una tableta (100 mg) al día. Salvo otra recomendación médica.

Una tableta (81 mg) al día. Salvo otra recomendación médica.

Posología sugerida o recomendada de acuerdo con la casuística médica para las patologías mencionadas.

- Infarto agudo de miocardio: se administra una dosis inicial de 162 a 325 mg tan pronto como se sospecha el infarto al miocardio. La dosis de mantenimiento de 162 mg a 325 mg diarios se continúa durante 30 días postinfarto. Después de 30 días considerar terapia adicional para la prevención de infarto de miocardio recurrente. La dosis inicial de todas las formulaciones de comprimidos, incluyendo los gastrorresistentes, que se utiliza para esta indicación debe triturarse o masticarse y tragarse para poder lograr una rápida absorción.
- Infarto de miocardio previo: 81 a 325 mg al día.
- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular: 81 a 325 mg al día.
- En pacientes con AIT: 81 a 325 mg al día.
- En pacientes con angina de pecho estable e inestable: 81 a 325 mg al día.
- Prevención de tromboembolismo después de intervención o cirugía vascular: 81 a 325 mg al día.
- Profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: 81 a 200 mg al día ó 300 a 325 mg en días alternos.
- Reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio: 81 a 100 mg al día ó 300 a 325 mg en días alterno

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y Precauciones de Uso: Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Este producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución en pacientes con cuadros de alergias (p. ej., por reacciones cutáneas, picazón, entre otras), asma, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

El metamizol y algunos AINES como el ibuprofeno y naproxeno pueden atenuar el efecto inhibidor del ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria. Se debe aconsejar a los pacientes para que informen a su médico si están tomando ácido acetilsalicílico y planean tomar metamizol o AINES.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente Nicorandil y AINES, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños

Nuevas interacciones:

Interacciones

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia: existe un incremento del riesgo de hemorragia debido al efecto potencialmente aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia debe realizarse con precaución.

Nicorandil: en pacientes en tratamiento concomitante con nicorandil y AINES incluyendo el ácido acetyl salicílico, existe un incremento del riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES): la administración simultánea de varios AINES puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con

Acta No. 05 de 2020 SEMNINB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



otros AINES. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

Metamizol y AINES: La administración concurrente (el mismo día) de metamizol y algunos AINES, tales como el ibuprofeno y naproxeno, pueden atenuar la inhibición plaquetaria irreversible inducida por el ácido acetilsalicílico. La relevancia clínica de estas interacciones no se conoce. El tratamiento con metamizol y ciertos AINES, tales como el ibuprofeno o naproxeno en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado puede limitar la protección cardiovascular del ácido acetilsalicílico.

Acetazolamida: se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente salicilatos con acetazolamida debido al aumento de riesgo de acidosis metabólica.

Levotiroxina: los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a los transportadores de proteínas y de este modo dar lugar a un incremento inicial transitorio de hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas. Los niveles de hormona tiroidea se deben monitorizar.

Vacuna de la varicela: se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Han ocurrido casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela.

Tenofovir: la administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir y AINES puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Corticoides: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

Diuréticos: los AINES pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

Anticoagulantes orales: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además, los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR.

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: los AINES y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento, así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (Beta-bloqueadores): el tratamiento con AINES puede disminuir el efecto antihipertensivo de los Beta-bloqueadores debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina: los AINES pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Alcohol: El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto, en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio: se ha demostrado que los AINES disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINES. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato: los AINES disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINES en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINES en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos (probenecid y sulfipirazona), además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Digoxina: los AINES incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINES. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acetilsalicílico.

Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Zidovudina:

El ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina

Ácido valproico: la administración conjunta de salicilatos y ácido valproico puede dar lugar a un descenso de la unión a proteínas del ácido valproico e inhibir el metabolismo de ácido valproico ocasionando un incremento de los niveles séricos de ácido valproico libre y total.
Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Interferón Alfa: El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.

Vancomicina: El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera respecto a la indicación “profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar después de una inmovilización prolongada, por ejemplo, después de cirugía mayor,”, que los diferentes estudios aportados no muestran que sea una alternativa con eficacia y seguridad comparable con la terapia anticoagulante ya instituida.

Con respecto a la indicación “Reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio en personas con factores de riesgo cardiovascular, p. ej., diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, edad avanzada”, la Sala considera que la evidencia presentada es contradictoria y no es suficiente para establecer un balance beneficio/riesgo favorable, por cuanto no permite rebatir las conclusiones de los estudios ARRIVE, ASCEND y ASPREE que no la recomiendan en prevención primaria.

3.4.1.3. SULBUTIAMINA 20 mg

Expediente : 20029033
Radicado : 20191257161
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Laboratorios Ecar S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Sulbutiamina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias de tiamina asociados a estados neurológicos.
Síndrome de fatiga crónica.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad alguno de sus componentes. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento

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

Nuevas indicaciones

Tratamiento de las deficiencias de tiamina asociados a estados neurológicos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar como lo solicita el interesado, únicamente para tratamiento de las deficiencias de tiamina asociados a estados neurológicos.

**3.4.1.4. LEVITRA® 5 mg
LEVITRA® 10 mg
LEVITRA® 20 mg**

Expediente : 19930242 / 19930241 / 19930240
Radicado : 20201012803 / 20201012805 / 20201012809
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5,926mg de Clorhidrato de Vardenafil Trihidrato equivalente a 5,0 mg de Vardenafil base.

Cada tableta recubierta contiene 11,852mg de Clorhidrato de Vardenafil Trihidrato equivalente a 10,0 mg de Vardenafil base.

Cada tableta recubierta contiene 23,705mg de Clorhidrato de Vardenafil Trihidrato equivalente a 20,0 mg de Vardenafil base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la pde5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de Levitra con Riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble (SGC) está contraindicado. El uso concomitante de Levitra con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 18 allegado mediante radicado No. 20201012803 / 20201012805 / 20201012809
- Información para Prescribir versión 18 allegado mediante radicado No. 20201012803 / 20201012805 / 20201012809

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la disfunción erétil. *

*Disfunción erétil (Incapacidad para alcanzar o mantener la erección del pene el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria.)

Nueva dosificación:

Pauta posológica

La dosis inicial recomendada es un comprimido recubierto de Levitra 10 mg tomado cuando sea necesario, aproximadamente 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual.

En base a la eficacia y tolerabilidad, es posible aumentar la dosis a un comprimido recubierto de Levitra 20 mg o disminuirla a un comprimido recubierto de Levitra 5 mg.

La dosis diaria máxima recomendada es un comprimido de Levitra 20 mg.

La frecuencia posológica recomendada máxima es una vez al día.

En los estudios clínicos se ha demostrado que Levitra resulta eficaz incluso si se toma 4 - 5 horas antes de la actividad sexual.

Se requiere la estimulación sexual para una respuesta natural al tratamiento.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

- Pacientes pediátricos

Levitra no está indicado en niños.

- Pacientes geriátricos

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

- Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, A según la clasificación de Child-Pugh.

A medida que se reduce la depuración de vardenafil en pacientes con insuficiencia hepática moderada, B según la clasificación de Child-Pugh, se recomienda una dosis inicial de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg, la cual puede aumentarse posteriormente a una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 10 mg, en base a la tolerabilidad y eficacia.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Pacientes con insuficiencia renal
Los pacientes con insuficiencia renal leve, CrCl entre > 50-80 ml/min, moderada, CrCl entre > 30-50 ml/min, o grave, CrCl < 30 ml/min, no requieren ningún ajuste en la dosis. La farmacocinética de vardenafil no se estudió en pacientes que requieran diálisis.

Otras poblaciones especiales:

Pacientes con uso concomitante de inhibidores del CYP3A4

Es posible que se requiera ajustar la dosis de comprimidos recubiertos de Levitra en pacientes que reciben ciertos inhibidores P450 (CYP) 3A4 moderados o potentes, como ketoconazol, itraconazol, eritromicina y claritromicina. No se debe exceder una dosis máxima del comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se utiliza en combinación con los inhibidores del CYP3A4 ketoconazol o itraconazol a una dosis de 200 mg o menos por día. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol mayores a 200 mg diarios.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se utiliza en combinación con los inhibidores del CYP3A4 eritromicina o claritromicina.

Está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contengan cobicistat, inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir, ni combinaciones de estos ya que son inhibidores del CYP3A4 muy potentes.

Tabla 1: Instrucciones de dosificación para el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra con inhibidores del CYP 3A4

Combinación con		Dosis máxima de Levitra (comprimidos recubiertos)	Intervalo de tiempo
Ketoconazol	> 200 mg al día	No debe utilizarse	
	≤ 200 mg al día	5 mg	dentro de las 24 horas
Itraconazol	> 200 mg al día	No debe utilizarse	
	≤ 200 mg al día	5 mg	dentro de las 24 horas
Eritromicina		5 mg	dentro de las 24 horas
Claritromicina		5 mg	dentro de las 24 horas
Indinavir		Contraindicado	
Ritonavir		Contraindicado	
Cobicistat		Contraindicado	

Pacientes con uso concomitante de alfabloqueantes

De acuerdo con los efectos vasodilatadores de los alfabloqueantes y el vardenafil, el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones de dosis cuando se prescriba Levitra de manera concomitante.

Debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante en la dosis más baja en los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede estar asociado con una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE5), incluyendo vardenafil.



Nuevas contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

De acuerdo con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados de manera concomitante con nitratos o donantes de óxido nítrico.

El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (GCs) está contraindicado.

El uso concomitante de Levitra con medicamentos que contienen cobiciclat, inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir o ritonavir, y combinaciones de estos está contraindicado, ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de empleo

Antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar disminuciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los hombres cuyo estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 voluntarios sanos de sexo masculino, las dosis terapéuticas y supratrapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. Un estudio de farmacovigilancia (posterior a la comercialización), que evaluó el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por separado. Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de la clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen prolongación congénita del QT, deberían evitar tomar los comprimidos recubiertos de Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de las combinaciones de Levitra con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por tanto, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg,

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedente reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.

Se ha reportado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluyendo los FCT de Levitra.

Un estudio observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NAION cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NAION (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados indican un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación del riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni los escasos informes de farmacovigilancia (posterior a la comercialización), ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NAION en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico.

Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 como cobicistat, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento notable en los niveles plasmáticos de vardenafil.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con dosis de ketoconazol o itraconazol de ≤ 200 mg. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol >200 mg.

No se debe exceder la dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con eritromicina o claritromicina.

El uso concomitante con medicamentos que contienen cobicistat, inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir y ritonavir, y combinaciones de estos está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis inicial más baja recomendada con los comprimidos recubiertos de Levitra.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriban comprimidos recubiertos de Levitra de manera concomitante.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante en la dosis inicial más baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede asociarse con una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo los comprimidos recubiertos de Levitra.

Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Levitra solo o en combinación con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.



Estudios in vitro con plaquetas humanas indican que el vardenafil solo no inhibió la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Se observó un pequeño aumento dependiente de la concentración del efecto antiagregante del nitroprusiato sódico, un donante de óxido nítrico, con concentraciones supratrapéuticas de vardenafil

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo ningún efecto en el tiempo de sangrado de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Nuevas interacciones:

Nitratos, donantes de óxido nítrico

No se observó potenciación del efecto hipotensor de 0.4 mg de nitroglicerina sublingual cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 10 mg a intervalos variables de tiempo, que oscilaron entre 24 h y hasta 1 h antes de la administración de nitroglicerina en un estudio con 18 sujetos masculinos sanos.

El efecto hipotensor de 0.4 mg de nitratos sublinguales, tomados 1 y 4 horas después de la administración de los comprimidos recubiertos de Levitra 20 mg se potenció en sujetos sanos de mediana edad. Estos efectos no se observaron cuando los comprimidos recubiertos de Levitra 20 mg se tomaron 24 horas antes de la nitroglicerina.

No obstante, no existe información sobre los posibles efectos hipotensores de vardenafil cuando se administra a pacientes en combinación con nitratos y, por tanto, el uso concomitante está contraindicado.

Inhibidores del CYP

El vardenafil se metaboliza fundamentalmente mediante las enzimas hepáticas vía CYP3A4, con alguna contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por lo tanto, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir la depuración de vardenafil.

Cimetidina, 400 mg dos veces al día, un inhibidor no específico del P450, no tuvo efecto sobre el Área Bajo la Curva (ABC) y $C_{máx}$ de vardenafil cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

Eritromicina, 500 mg tres veces al día, un inhibidor de CYP3A4, causó un aumento equivalente a 4 veces, 300%, en el ABC de vardenafil y 3 veces, 200% de aumento en la $C_{máx}$ cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 5 mg a voluntarios sanos.

Ketoconazol, 200 mg, un inhibidor potente del CYP3A4, causó un aumento de 10 veces, 900%, en el ABC de vardenafil y un aumento de 4 veces, 300% de aumento en la $C_{máx}$ cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 5 mg a voluntarios sanos.

Indinavir, 800 mg tres veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH, causó un aumento de 16 veces, 1500% en el ABC de vardenafil y un aumento de 7 veces, 600% en la $C_{máx}$ cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 10 mg. Veinticuatro horas después de la coadministración, los niveles plasmáticos de vardenafil fueron aproximadamente 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil, la $C_{máx}$.

Ritonavir, 600 mg dos veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, causó un aumento de 49 veces en la ABC₀₋₂₄ de vardenafil y un aumento de 13 veces en la $C_{máx}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg. Ritonavir prolongó significativamente la vida media de vardenafil a 25.7 horas.

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 como cobicistat, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento notable en los niveles plasmáticos de vardenafil.

No se debe exceder una dosis máxima del comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con dosis de ketoconazol o itraconazol ≤ 200 mg. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol >200 mg.

No se debe exceder la dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con eritromicina o claritromicina.

El uso concomitante con medicamentos que contienen cobicistat, inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir y ritonavir, y combinaciones de estos están contraindicados ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

Alfabloqueantes

Debido a que la monoterapia con alfabloqueantes puede causar una disminución notable de la presión arterial, en particular hipotensión ortostática y síncope, se han realizado estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos [en voluntarios normotensos después de un alfabloqueo de corto plazo y en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) bajo tratamiento alfabloqueante estable].

Se reportó hipotensión, en algunos casos sintomáticos, en un número significativo de sujetos después de la coadministración de Levitra comprimidos recubiertos a voluntarios sanos normotensos, titulados en forma forzada, a lo largo de un período de 14 días o menos, a dosis altas de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina.

Cuando se administraron comprimidos recubiertos de Levitra en dosis de 5, 10 o 20 mg, en el marco de un tratamiento estable con tamsulosina, no hubo ninguna disminución adicional máximo media, clínicamente significativa, de la presión arterial. Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 0.4 mg de tamsulosina, 2 de 21 pacientes presentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación. Cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg 6 horas después de la administración de tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación.

Entre sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión, presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación, cuando se administraron vardenafil y terazosina para lograr una $C_{\text{máx}}$ simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a $C_{\text{máx}}$ separadas por 6 horas. Como estos estudios fueron realizados en voluntarios sanos, tras la titulación forzada del alfabloqueante a dosis altas, estos estudios pueden tener una relevancia clínica limitada.

Se realizaron tres estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) sobre el tratamiento alfabloqueante estable con alfuzosina, tamsulosina o terazosina.

Se administró Levitra comprimidos recubiertos, 5 mg ó 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de cuatro horas para lograr el mayor potencial de interacción. No se observó ninguna reducción media máxima adicional clínicamente significativa en la presión arterial durante el intervalo de 10 horas tras la dosificación con Levitra comprimidos recubiertos 4 horas después de la administración de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y el otro con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, presentaron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica > 30 mmHg en bipedestación. No se observaron

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación durante este estudio. Cuatro pacientes, uno de los cuales recibió placebo, dos que recibieron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y uno que recibió Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, reportaron mareos. Según estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de alfuzosina y Levitra.

En un estudio posterior en pacientes con BPH, cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 10 y 20 mg con 0.4 mg o 0.8 mg de tamsulosina, no se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación. Con base en estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y Levitra.

Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 5 mg o 10 mg de terazosina, 1 de 21 pacientes presentó hipotensión ortostática sintomática. No se observó hipotensión cuando los comprimidos recubiertos de Levitra se administraron luego de 6 horas de la administración de terazosina. Esto se debe considerar cuando se decide sobre el tiempo de separación de la administración entre Levitra y terazosina. No hubo casos de síncope en este estudio ni en los anteriores con alfuzosina o terazosina.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente se mantiene estable con un tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con Levitra se iniciará con la dosis más baja recomendada. Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba Levitra de manera concomitante.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante en la dosis más baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede estar asociado con una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

Riociguat

Los modelos animales mostraron un efecto aditivo que disminuye la presión arterial sistémica cuando se combinaba sildenafil o vardenafil con riociguat. El aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil causó una disminución mayor que la proporcional en la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio, las dosis únicas de riociguat administradas a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) tratados con sildenafil mostraron efectos hemodinámicos aditivos. Se observó una tasa mayor de discontinuación, predominantemente debido a hipotensión, en pacientes con HAP tratados con una combinación de sildenafil y riociguat en comparación con aquellos tratados solamente con sildenafil.

Está contraindicado el uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la GCs.

Otros

Se demostró ausencia de interacción farmacocinética cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a pacientes que recibían 0.375 mg de digoxina en estado de equilibrio, en días alternos durante 14 días. No hay indicios de que la farmacocinética de vardenafil fuera alterada por la coadministración de digoxina.



Los datos in vitro indican que los efectos de vardenafil en los sustratos de la P-gp más sensibles que la digoxina no se pueden excluir. La literatura publicada demuestra que dabigatrán es un ejemplo de un sustrato de la P-gp muy sensible.

Las dosis únicas de un antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio no afectaron el ABC ni a la concentración máxima (C_{máx}) de vardenafil.

La biodisponibilidad de Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no se vio afectada por la coadministración de 150 mg del antagonista H₂ ranitidina 2 veces al día.

Levitra comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de sangrado cuando se tomaron solos o en combinación con una dosis baja de ácido acetilsalicílico (2 comprimidos de 81 mg).

Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no potenciaron los efectos hipotensores del alcohol, 0.5 g/kg de peso corporal. La farmacocinética de vardenafil no se alteró.

Las investigaciones farmacocinéticas poblacionales de los datos de fase III no han revelado efectos significativos del ácido acetilsalicílico, los inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles del CYP3A4, diuréticos y antidiabéticos, sulfonilureas y metformina, en la farmacocinética de vardenafil.

Cuando se coadministraron Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 3.5 mg de glibenclamida, Glyburida, la biodisponibilidad relativa de glibenclamida no se afectó. No hubo evidencia de que se hubiera alterado la farmacocinética de vardenafil por la coadministración de glibenclamida.

No se demostró interacción farmacológica, p. ej. tiempo de protrombina y factor de coagulación II, VII y X, cuando se coadministraron 25 mg de warfarina con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg. La farmacocinética de vardenafil no se vio afectada por la coadministración de warfarina.

No se mostró interacción farmacodinámica ni farmacocinética relevante cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 30 mg o 60 mg de nifedipino. En comparación con el placebo, Levitra comprimidos recubiertos produjeron reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5.9 mmHg y 5.2 mmHg en las presiones sistólica y diastólica supinas, respectivamente.

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.

3.4.1.5 PRADAXA® 75 mg

Expediente : 19993896
Radicado : 20191106601 / 20201012545
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 86.48 mg de Dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 75.0 mg de Dabigatrán etexilato

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Contraindicaciones: (Del Registro)

1. Hipersensibilidad conocida al dabigatrán o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019056646, en el sentido de:

- Revocar la Resolución de negación No. 2019056646 del 16 de Diciembre del 2019 para el producto Pradaxa 75mg y se solicita tener en cuenta la información para prescribir No. V_21 del 12 de abril de 2019 y el inserto No. 2019ABR12_V21, ajustados al concepto del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4., por lo que las indicaciones para los productos Pradaxa quedarían de la siguiente forma:

Pradaxa 75 mg

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Pradaxa 110 mg

Prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Pradaxa 150 mg

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Adicionalmente el interesado solicita la entidad se pronuncie mediante Acto administrativo sobre la aprobación de los demás puntos evaluados mediante Acta No. 13 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4., y solicitados mediante Radicado No. 20191106601 del 6 de junio de 2019, los cuales son:

- Modificación de dosificación / grupo etario

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2019ABR12_V21
- Información para prescribir versión No. V_21

Teniendo en cuenta que la ampliación de indicaciones solo fue solicitada para Pradaxa 150mg, y por ende no debe haber pronunciamiento sobre modificación de indicaciones para Pradaxa 75mg y Pradaxa 110mg.

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.

3.4.1.6 PRADAXA® 110 mg

Expediente : 19993897
Radicado : 20191106604 / 20201012537
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 126.83 mg de Dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 110.0 mg de Dabigatrán etexilato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor. Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

1. Hipersensibilidad conocida al dabigatrán o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019057125, en el sentido de:

- Revocar la Resolución de negación No. 2019057125 del 17 de Diciembre del 2019 para el producto Pradaxa 110mg y se solicita tener en cuenta la información para prescribir No. V_21 del 12 de abril de 2019 y el inserto No. 2019ABR12_V21,

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ajustados al concepto del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4., por lo que las indicaciones para los productos Pradaxa quedarían de la siguiente forma:

Pradaxa 75 mg

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Pradaxa 110 mg

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Pradaxa 150 mg

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Adicionalmente el interesado solicita la entidad se pronuncie mediante Acto administrativo sobre la aprobación de los demás puntos evaluados mediante Acta No. 13 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4., y solicitados mediante Radicado No. 20191106604 del 6 de junio de 2019, los cuales son:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2019ABR12_V21
- Información para prescribir versión No. V_21

Teniendo en cuenta que la ampliación de indicaciones solo fue solicitada para Pradaxa 150mg, y por ende no debe haber pronunciamiento sobre modificación de indicaciones para Pradaxa 75mg y Pradaxa 110mg.

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.

3.4.1.7 PRADAXA® 150 mg

Expediente : 20015718

Radicado : 20191106607 / 20201012542

Fecha : 23/01/2020

Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 172.95 mg de Dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 150.0 mg de Dabigatrán etexilato

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda. Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

1. Hipersensibilidad conocida al dabigatrán o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019057126, en el sentido de:

- Revocar la Resolución de negación No. 2019057126 del 17 de Diciembre del 2019 para el producto Pradaxa 150mg y se solicita tener en cuenta la información para prescribir No. V_21 del 12 de abril de 2019 y el inserto No. 2019ABR12_V21, ajustados al concepto del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4., por lo que las indicaciones para los productos Pradaxa quedarían de la siguiente forma:

Pradaxa 75 mg

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Pradaxa 110 mg

Prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Pradaxa 150 mg

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Adicionalmente el interesado solicita la entidad se pronuncie mediante Acto administrativo sobre la aprobación de los demás puntos evaluados mediante Acta No. 13 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4., y solicitados mediante Radicado No. 20191106607 del 6 de junio de 2019, los cuales son:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2019ABR12_V21
- Información para prescribir versión No. V_21

Teniendo en cuenta que la ampliación de indicaciones solo fue solicitada para Pradaxa 150mg, y por ende no debe haber pronunciamiento sobre modificación de indicaciones para Pradaxa 75mg y Pradaxa 110mg.

Finalmente, el interesado solicita que en acto administrativo sea tenida en cuenta que la modalidad del registro sanitario corresponde a IMPORTAR y VENDER.

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.

**3.4.1.8. ATROVENT® HFA 20 mcg AEROSOL
ATROVENT® SOLUCIÓN PARA INHALAR**

Expediente : 19930893 / 1980804
Radicado : 20201013674 / 20201013677
Fecha : 24/01/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada dosis contiene Ipratropio bromuro monohidrato equivalente a 0.020 mg de Ipratropio bromuro anhidro
- Cada mL de solución para inhalación contiene 0,25mg de Bromuro de ipratropio

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones:
Broncodilatador

Contraindicaciones:

Para el expediente 19930893

Nuevas contraindicaciones:

Atrovent® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados (como el principio activo bromuro de ipratropio) o a cualquier otro componente del producto.

Nuevas advertencias y precauciones especiales:

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de atrovent®, como lo demuestran raros casos de erupción, urticaria, angioedema, edema orofaríngeo, broncoespasmo y anafilaxia.

Broncoespasmo paradójico

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Atrovent® provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Atrovent® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Complicaciones oculares

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho.

Ha habido informes aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta2-adrenérgico, tomó contacto con los ojos.

El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal, pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.

Los pacientes deben recibir información sobre la administración correcta de atrovent®.

Se debe evitar que el vapor entre en los ojos. Dado que la solución para inhalación presurizada se aplica mediante una boquilla y se controla manualmente, el riesgo de que el vapor entre en contacto con los ojos es limitado.

Efectos renales y urinarios

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción preexistente del tracto de salida urinario (p. Ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

Para el expediente 1980804

Nuevas contraindicaciones:

Atrovent® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados (como el principio activo bromuro de ipratropio) o a cualquier otro componente del producto.

Nuevas advertencias y precauciones especiales:

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de atrovent®, como lo demuestran raros casos de erupción, urticaria, angioedema, edema orofaríngeo, broncoespasmo y anafilaxia.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Atrovent® provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Atrovent® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Complicaciones oculares

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho.

Ha habido informes aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta2-adrenérgico, tomó contacto con los ojos.

El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal, pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.

Los pacientes deben recibir información sobre la administración correcta de atrovent®.

Se debe evitar que la solución o el vapor entren en contacto con los ojos. Se recomienda administrar la solución para nebulización mediante una boquilla. Si no se dispone de una boquilla y se usa una máscara para nebulizar, esta debe ajustarse en forma adecuada. Los pacientes que puedan tener predisposición a glaucoma deben ser advertidos específicamente para que protejan sus ojos.

Efectos renales y urinarios

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción preexistente del tracto de salida urinario (p. Ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

Efectos locales

Este producto contiene el conservante cloruro de benzalconio y el estabilizante edetato disódico dihidrato. La inhalación de estos componentes puede provocar broncoespasmo en pacientes sensibles con vías aéreas hiperreactivas.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión No. 20150728 allegado mediante radicado No. 20201013674 / 20201013677
- Información para Prescribir No. 0260-01 del 28 de julio de 2015 allegado mediante radicado No. 20201013674 / 20201013677
-

Nuevas indicaciones

Para Atrovent® 20mcg, solución para inhalación presurizada

Atrovent® está indicado como broncodilatador en el tratamiento de mantenimiento del broncoespasmo asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluida bronquitis crónica, enfisema y asma

Para Atrovent® 0.025% solución para nebulización

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Atrovent® está indicado como broncodilatador en el tratamiento de mantenimiento del broncoespasmo asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluida bronquitis crónica y enfisema.

Atrovent® está indicado para el uso concomitante con beta-agonistas inhalados en el tratamiento del broncoespasmo agudo asociado con enfermedad obstructiva crónica, incluidas bronquitis crónica y asma.

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.

3.4.1.9. LEVITRA® ODT 10 mg

Expediente : 20027462
Radicado : 20201015065
Fecha : 27/01/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta orodispersable contiene 11.85mg de Vardenafilo Clorhidrato Trihidrato Micronizado equivalente a 10mg de Vardenafilo

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción erétil

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico /GMPC, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de levitra con riociguat, un estimulador del guanilato ciclasa soluble (SGC) está contraindicado. Levitra comprimidos orodispersables 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 18 allegado mediante radicado No. 20201015065
- Información para Prescribir versión 18 allegado mediante radicado No. 20201015065

Nuevas indicaciones:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de la disfunción eréctil*

*Disfunción eréctil (Incapacidad para alcanzar o mantener la erección del pene el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria).

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicados en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

De acuerdo con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico /GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico.

El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del CYP3A4 como cobicistat, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los varones en los que su estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 voluntarios sanos masculinos, las dosis terapéuticas y supraterapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. Un estudio de farmacovigilancia, evaluando el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por separado. Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de la clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen prolongación congénita del QT deben evitar tomar Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y la eficacia de las asociaciones de Levitra con otros tratamientos de la disfunción eréctil no se han estudiado. Por tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg, historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.

La seguridad de Levitra comprimidos orodispersables 10 mg no ha sido estudiada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, B de Child-Pugh o C de Child-Pugh, por tanto, el uso de Levitra comprimidos orodispersables 10 mg no está recomendado en estos pacientes.

Se han reportado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra.

Un estudio de observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NAION cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NAION (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación de riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni los escasos informes de farmacovigilancia, ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NAION en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico.

El uso concomitante de Levitra comprimidos orodispersables y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg para iniciar el tratamiento. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis más baja recomendada con Levitra comprimidos recubiertos.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba vardenafil concomitantemente.

En estos pacientes que ya están tomando una dosis óptima de Levitra, el tratamiento alfabloqueante se iniciará con la dosis más baja recomendada. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Levitra solo o en combinación con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.

Estudios in vitro con plaquetas humanas indican que el vardenafil solo no inhibió la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Se observó un pequeño aumento dependiente de la concentración del efecto antiagregante del nitroprusiato sódico, un donante de óxido nítrico, con concentraciones supratrapéuticas de vardenafil.

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo algún efecto en el tiempo de sangrado de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg contienen 1.8 mg de aspartamo, una fuente de fenilalanina que puede ser nociva para las personas con fenilcetonuria.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg contienen 7.96 mg de sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Lista tabulada de reacciones adversas

La frecuencia de las RAM informadas con Levitra se resume en la tabla de abajo. Con cada agrupamiento de frecuencia, las reacciones adversas fueron presentadas en orden de gravedad decreciente. 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 $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$).

Tabla 1: Reacciones farmacológicas adversas reportadas en pacientes de todos los estudios clínicos del mundo que se reportan como relacionados con el fármaco en $\geq 0,1\%$ de los pacientes o infrecuentes y considerados graves en su naturaleza < término esencial de acuerdo con la lista de términos esenciales BSP GPV>.

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Infecciones e infestaciones				conjuntivitis
Trastornos del sistema inmunológico			angioedema y edema alérgicos	reacción alérgica
Trastornos psiquiátricos			trastorno del sueño	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareos	parestesia y disestesia somnolencia	síncope amnesia convulsiones
Trastornos oculares incl. pruebas relacionadas			alteración de la visión hiperemia ocular distorsiones visuales de los colores dolor ocular y molestias oculares fotofobia	aumento de la presión intraocular

Trastornos del oído y del laberinto			acúfenos vértigo	
Trastornos cardiacos incl. pruebas relacionadas			palpitaciones taquicardia	angina de pecho infarto de miocardio taquiarritmias ventriculares
Trastornos vasculares incl. pruebas relacionadas		vasodilatación		hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		congestión nasal	disnea congestión sinusal	
Trastornos gastrointestinales incl. pruebas relacionadas		dispepsia	náusea dolor gastrointestinal y abdominal sequedad de boca diarrea enfermedad por reflujo gastroesofágico gastritis vómitos	
Trastorno del sistema hepatobiliar			aumento de las transaminasas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			eritema erupción cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo incl. pruebas relacionadas			dolor de espalda aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK) aumento del tono muscular y calambres mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			aumento de las erecciones	priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			sensación de malestar	dolor torácico

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha reportado infarto de miocardio (IM) asociado en el tiempo con el empleo de vardenafil y la actividad sexual, pero no ha sido posible determinar si el IM está relacionado directamente con el vardenafil o con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente o con una combinación de estos factores.

Después de la comercialización y en raras ocasiones se ha descrito neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una causa de disminución de la visión e incluso pérdida permanente de la visión, en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, tenía factores de riesgo anatómico o vascular subyacentes para el desarrollo de NAION, incluyendo: una relación excavación/papila baja, “disco aglomerado”, una edad superior a 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad arterial coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible



determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente o defectos anatómicos del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Dos estudios observacionales cruzados de casos evaluaron el riesgo de NAION después del uso de inhibidores de la PDE5, como una clase. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION. Sin embargo, no se ha confirmado una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Después de la comercialización se han descrito casos aislados de trastornos visuales incluyendo pérdida de la visión, temporal o permanente, en asociación temporal con el empleo de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente del paciente o con otros factores.

Se ha reportado pérdida de la audición o sordera súbita en un número pequeño de casos de estudios clínicos y de posteriores a la comercialización con el uso de todos los tipos de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el uso de Levitra, con los factores de riesgo subyacente para la hipoacusia, a una combinación de estos factores o a otros factores.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nitratos, donantes de óxido nítrico

No se observó potenciación del efecto hipotensor de 0.4 mg de nitroglicerina sublingual cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 10 mg a intervalos variables de tiempo, que oscilaron entre 24 h hasta 1 h, antes de la administración de nitroglicerina en un estudio con 18 sujetos masculinos sanos.

El efecto hipotensor de 0.4 mg de nitratos sublinguales, tomados 1 y 4 horas después de la administración de vardenafil, fue potenciado por una dosis de Levitra comprimidos recubiertos 20 mg en sujetos sanos de mediana edad. Estos efectos no se observaron cuando la dosis de 20 mg de vardenafil se administró 24 horas antes de la nitroglicerina.

No obstante, no existe información sobre los posibles efectos hipotensores de vardenafil cuando se administra a pacientes en combinación con nitratos y, por tanto, el empleo concomitante está contraindicado.

Inhibidores del CYP

Vardenafil es metabolizado predominantemente por las enzimas hepáticas a través del citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por lo tanto, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir la depuración de vardenafil.

Cimetidina, 400 mg dos veces al día, un inhibidor inespecífico del citocromo P450, no tuvo efecto sobre el ABC and $C_{m\acute{a}x}$ de vardenafil cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

Eritromicina, 500 mg tres veces al día, un inhibidor de CYP3A4, causó un aumento equivalente a 4 veces, 300%, en el ABC de vardenafil y 3 veces, 200% de aumento en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Ketoconazol, 200 mg, un inhibidor potente del CYP3A4, causó un aumento de 10 veces, 900% en el ABC de vardenafil y un aumento de 4 veces, 300% de aumento en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indinavir, 800 mg tres veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH, causó un aumento de 16 veces, 1500% en el ABC de vardenafil y un aumento de 7 veces, 600% en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg. Veinticuatro horas después de la coadministración, los niveles plasmáticos de vardenafil fueron aproximadamente 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil, la $C_{m\acute{a}x}$.

Ritonavir, 600 mg dos veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, causó un aumento de 49 veces en la AUC₀₋₂₄ de vardenafil y un aumento de 13 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg. Ritonavir prolongó significativamente la vida media de vardenafil a 25.7 horas.

Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes de CYP3A4 como cobicistat, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento notorio en los niveles plasmáticos de vardenafil.

El uso de Levitra comprimidos orodispersables en combinación con cobicistat, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir o ritonavir está contraindicado.

Alfabloqueantes

Debido a que la monoterapia con alfabloqueantes puede causar un descenso notable de la presión arterial, en particular hipotensión ortostática y síncope, se han realizado estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos.

Se reportó hipotensión, en algunos casos sintomáticos, en un número significativo de sujetos después de la coadministración de Levitra comprimidos recubiertos a voluntarios sanos normotensos, titulados en forma forzada, a lo largo de un período de 14 días o menos, a dosis altas de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina.

Cuando se administraron comprimidos recubiertos de Levitra en dosis de 5, 10 o 20 mg, en el marco de un tratamiento estable con tamsulosina, no hubo algún descenso adicional máximo medio, clínicamente significativo, de la presión arterial. Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 0.4 mg de tamsulosina, 2 de 21 pacientes presentaron una presión arterial sistólica <85 mmHg en bipedestación. Cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg 6 horas después de la administración de tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica <85 mmHg en bipedestación.

Entre sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión, presión arterial sistólica en bipedestación <85 mmHg, cuando se administraron vardenafil y terazosina para lograr una $C_{m\acute{a}x}$ simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a $C_{m\acute{a}x}$ separadas por 6 horas. Como estos estudios fueron realizados con voluntarios sanos, tras el ajuste forzado del alfabloqueante a dosis altas, estos estudios pueden tener una relevancia clínica limitada.

Se realizaron tres estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) sobre el tratamiento alfabloqueante estable con alfuzosina, tamsulosina o terazosina.

Se administró Levitra comprimidos recubiertos, 5 mg ó 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de cuatro horas para lograr el mayor potencial de interacción. No se observó una reducción media máxima adicional clínicamente relevante en la presión arterial en el intervalo de 10 horas tras la dosificación con vardenafil 4 horas después de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró Levitra comprimidos recubiertos 5 mg, y el otro con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, presentaron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica >30 mmHg en bipedestación. No se observaron casos de presión arterial sistólica <85 mmHg en bipedestación durante este estudio. Cuatro pacientes, uno de los cuales recibió placebo, dos que recibieron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y uno que recibió Levitra

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comprimidos recubiertos 10 mg, reportaron mareos. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de alfuzosina y Levitra.

En un estudio posterior en pacientes con BPH, cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 10 y 20 mg con 0.4 mg o 0.8 mg de tamsulosina, no se observaron casos de presión arterial sistólica <85 mmHg en bipedestación. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y Levitra.

Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 5 mg o 10 mg de terazosina, 1 de 21 pacientes presentó hipotensión postural sintomática. No se observó hipotensión cuando se administró vardenafil 6 horas después de administrada la terazosina. Esto se debe considerar cuando se decide sobre el tiempo de separación de la administración entre Levitra y terazosina. No hubo casos de síncope en este estudio ni en los anteriores con alfuzosina o terazosina.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente se mantiene estable con un tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con Levitra se iniciará con la dosis más baja recomendada. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg para iniciar el tratamiento. Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba Levitra concomitantemente.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inferior. El aumento gradual en la dosis de alfabloqueante puede asociarse con mayor reducción de la presión arterial en pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluido vardenafil.

Riociguat

Los modelos animales mostraron un efecto aditivo que reduce la presión arterial sistémica cuando se combinó sildenafil o vardenafil con riociguat. El aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil generó una disminución mayor a la proporcional de la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio, la administración de dosis únicas de riociguat a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que recibían sildenafil generó efectos hemodinámicos acumulativos. Se observó un índice mayor de discontinuación, principalmente debido a la hipotensión, en pacientes con HAP que se trataron con una combinación de sildenafil y riociguat, en comparación con los pacientes que se trataron solo con sildenafil.

Está contraindicado el uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la GCs.

Otros

Se demostró ausencia de interacción farmacocinética cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a pacientes que recibían 0.375 mg de digoxina en estado de equilibrio, en días alternos durante 14 días. No hay indicios de que la farmacocinética de vardenafil fuera alterada por la coadministración de digoxina.

Los datos *in vitro* indicaron que los efectos de vardenafil en los sustratos de la P-gp más sensibles que la digoxina no se pueden excluir. La literatura publicada demuestra que dabigatrán es un ejemplo de un sustrato de la P-gp muy sensible.

Las dosis únicas de un antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio no afectaron la biodisponibilidad ni a la concentración máxima ($C_{máx}$) de vardenafil.

La biodisponibilidad de Levitra comprimido recubierto 20 mg no fue afectada por la coadministración de 150 mg del antagonista H2 ranitidina 2 veces al día.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Levitra comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de sangrado cuando se tomaron solos o en combinación con una dosis baja de ácido acetilsalicílico (2 comprimidos de 81 mg).

Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no potenciaron los efectos hipotensores del alcohol, 0.5 g/kg de peso corporal. La farmacocinética de vardenafil no se alteró.

Las investigaciones farmacocinéticas poblacionales de los datos de fase III no han revelado efectos significativos del ácido acetilsalicílico, los inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles del CYP3A4, diuréticos y antidiabéticos, sulfonilureas y metformina, en la farmacocinética de vardenafil.

Cuando se coadministraron Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 3.5 mg de glibenclamida, Glyburida, la biodisponibilidad relativa de glibenclamida no se afectó. No hubo evidencia de que se hubiera alterado la farmacocinética de vardenafil por la coadministración de glibenclamida.

No se demostró interacción farmacológica, p. ej. tiempo de protrombina y factor de coagulación II, VII y X, cuando se coadministraron 25 mg de warfarina con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg. La farmacocinética de vardenafil no se afectó por la coadministración de warfarina.

No se mostró interacción farmacodinámica ni farmacocinética relevante cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 30 mg o 60 mg de nifedipino. En comparación con el placebo, Levitra comprimidos recubiertos produjeron reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5.9 mmHg y 5.2 mmHg en las presiones sistólica y diastólica supinas, respectivamente.

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.

3.4.1.10. KOPODEX® SOLUCIÓN 100 mg/mL

Expediente : 20016323
Radicado : 20201023314
Fecha : 07/02/2020
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:
Cada 100 mL de solución contiene 10g de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: (Del Registro)

Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam está indicado como terapia concomitante:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones:

Suspensión definitiva: de acuerdo con la práctica clínica vigente, si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. En adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas). No suspenda la terapia sin antes consultar a su médico, aunque usted se sienta mejor, ya que la interrupción repentina del medicamento aumenta el riesgo de aparición de crisis convulsiva. Para evitar la el aumento de la frecuencia de los episodios epilépticos, la suspensión de la terapia debe realizarse en forma gradual y bajo estricta vigilancia médica.

Deterioro renal o hepático:

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida:

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto, se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Riesgo aumento de autolesión y suicidio.

Población pediátrica: los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

La seguridad y eficacia de este medicamento no han sido establecidas en niños menores de 4 años de edad, por lo cual no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

Riesgo aumentado de auto lesión y suicidio.

Embarazo y lactancia: fertilidad no se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo: levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario. No hay datos adecuados del uso de levetiracetam en mujeres

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.

Lactancia: levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar. Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio / riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

Informe a su médico si usted alguna vez ha tenido reacciones alérgicas al efectuar un tratamiento con levetiracetam o con cualquier otra sustancia (alimentos, colorantes, perseverantes, etc.) u otros medicamentos.

Evite conducir vehículos, manejar maquinas o realizar cualquier actividad que requiera alerta mental hasta que usted sepa cómo le afecta este medicamento, ya que este puede provocar mareos o somnolencia. Usa o lleva consigo siempre una tarjeta de identificación médica para que, en caso de emergencia, otras personas se informen de su condición y de los medicamentos que está tomando.

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
- Inserto Versión 30/01/2020 allegado mediante radicado No. 20201023314

Nuevas indicaciones:

Kopodex (levetiracetam) está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Kopodex (levetiracetam) está indicado como terapia concomitante en los siguientes casos:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Nueva dosificación / grupo etario:

Pacientes pediátricos

1 mes a <6 meses

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 14 mg/kg en 2 dosis divididas (7 mg/kg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 14 mg/kg a la

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis diaria recomendada de 42 mg/kg (21 mg/kg dos veces al día). En ensayos clínicos, la dosis media diaria fue de 35 mg/kg en este grupo de edad.

6 meses a <4 años:

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg/kg en 2 dosis divididas (10 mg/kg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria en 2 semanas en un incremento de 20 mg/kg a la dosis diaria recomendada de 50 mg/kg (25 mg/kg dos veces al día). Si un paciente no puede tolerar una dosis diaria de 50 mg/kg, la dosis diaria puede reducirse. En ensayos clínicos, la dosis media diaria fue de 47 mg/kg en este grupo de edad.

4 años a <16 años

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg/kg en 2 dosis divididas (10 mg/kg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 20 mg/kg a la dosis diaria recomendada de 60 mg/kg (30 mg/kg dos veces al día). Si un paciente no puede tolerar una dosis diaria de 60 mg/kg, la dosis diaria puede reducirse. En ensayos clínicos, la dosis media diaria fue de 44 mg/kg. La dosis máxima diaria fue de 3000 mg/día.

Para la dosificación de comprimidos de kopodex en pacientes pediátricos que pesen de 20 a 40 kg, inicie el tratamiento con una dosis diaria de 500 mg administrado dos veces al día (250 mg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 500 mg a una dosis diaria máxima recomendada de 1500 mg (750 mg dos veces al día).

Para la dosificación de comprimidos de kopodex en pacientes pediátricos que pesen más de 40 kg, inicie el tratamiento con una dosis diaria de 1000 mg/día que se administra dos veces al día (500 mg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 1000 mg/día a una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg (1500 mg dos veces al día)

Pacientes > 16 años y adultos

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1000 mg/día, administrado dos veces al día (500 mg dos veces al día o cada 12 horas). Se pueden administrar incrementos de dosificación adicionales (1000 mg/día adicional cada 2 semanas) a una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg. No hay evidencia de que las dosis superiores a 3000 mg/día confieren beneficio adicional.

Modo de empleo:

Kopodex (levetiracetam) se debe administrar por vía oral. Use el dosificador incluido en el envase para medir la dosis indicada; se puede tomar con o sin alimentos.

Las dosis se deben tomar a intervalos regulares.

Se debe cumplir estrictamente el tratamiento; no usar más cantidad de medicamento; ni modificar la frecuencia de administración, no se debe cambiar el tiempo de toma del medicamento. Evitar la discontinuación de la terapia.

No se debe abandonar la terapia sin consultar previamente con el médico tratante.

No se debe suspender la administración del medicamento en forma repentina, ya que esto puede provocar un aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas.

En caso de olvido de una dosis, se debe ingerir lo antes posible; excepto si falta poco tiempo para la dosis siguiente.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.4.1.11. AMINOPLASMAL 10% E

Expediente : 20086182
Radicado : 20201026187
Fecha : 12/02/2020
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición:

Cada 1000 mL de solución contienen: Isoleucina 5,0g; Leucina 8,9g; Lisina clorhidrato 8,56g (equivalente a lisina 6,85g); Metionina 4,4g; Fenilalanina 4,7g; Treonina 4,2g; Triptófano 1,6g; Valina 6,2g; Arginina 11,5g; Histidina 3,0g; Alanina 10,5g; Glicina 12,0g; Ácido Aspártico 5,6g; Ácido Glutámico 7,2g; Prolina 5,5g; Serina 2,3g; Tirosina 0,4g; Acetato de sodio trihidrato 2,858g; Hidróxido de sodio 0,36g; Acetato de potasio 2,453g; Cloruro de magnesio hexahidrato 0,508g; Fosfato de disodio dodecahidrato 3,581g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Provisión de aminoácidos como sustrato para la síntesis de proteínas en la nutrición parenteral, en casos en los que la nutrición por vía oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

En la nutrición parenteral, las infusiones de aminoácidos siempre deben combinarse con un adecuado aporte calórico, p. Ej., bajo la forma de infusiones de hidratos de carbono.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los aminoácidos presentes en la solución. Anomalías congénitas del metabolismo de los aminoácidos. Trastornos circulatorios graves con riesgo de vida (p. Ej., shock). Hipoxia. Acidosis metabólica. Hepatopatía avanzada. Insuficiencia renal grave sin tratamiento mediante hemodiálisis o hemofiltración. Concentraciones plasmáticas elevadas y patológicas de cualquiera de los electrolitos que contiene el producto. Esta solución no debe administrarse a recién nacidos ni a niños menores de dos años. Contraindicaciones generales para la terapia por infusión: insuficiencia cardíaca no compensada. Edema pulmonar agudo. Hiperhidratación.

Precauciones y advertencias: aminoplasmal 10% e debe administrarse sólo después de una cuidadosa evaluación de los riesgos / beneficios, en casos de trastornos del metabolismo de los ácidos de un origen diferente a los mencionados en las contraindicaciones. En pacientes con insuficiencia hepática o renal, la dosis debe ajustarse según los requerimientos individuales. Debe tenerse cuidado en los pacientes con aumento de la osmolaridad sérica. La deshidratación hipotónica debe corregirse mediante el aporte adecuado de líquidos y electrolitos, antes de la nutrición parenteral. Deben vigilarse a intervalos regulares los electrolitos séricos, la glucemia, el balance de líquidos, el equilibrio ácido-base y la función renal (bun, creatinina). El monitoreo debe incluir también la determinación de proteínas séricas y pruebas de función hepática. Debe tenerse cuidado con la administración de grandes volúmenes de líquidos por infusión a pacientes con insuficiencia cardíaca. Aminoplasmal 10% e puede usarse como parte de un régimen de nutrición parenteral total, en combinación con cantidades adecuadas de suplementos

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



energéticos (soluciones de hidratos de carbono, emulsiones grasas), vitaminas, oligoelementos y electrolitos. El sitio de infusión debe revisarse diariamente en busca de signos de inflamación o infección.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Instrucciones de uso Enero 2020

Nuevas indicaciones:

Aporte de aminoácidos y una cantidad limitada de electrolitos para nutrición parenteral cuando la nutrición oral o enteral no es posible, es insuficiente o está contraindicada. Para adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años.

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis se debe ajustar de acuerdo al requerimiento individual de aminoácidos y líquidos, según el estado clínico del paciente (estado nutricional y/o grado de catabolismo de nitrógeno debido a enfermedad subyacente).

Adultos y adolescentes de 14 a 17 años

Dosis diaria

1,0–2,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal

≅ 10– 20 mL/ kg de peso corporal

≅ 700 - 1400 mL para un paciente de 70 kg

Velocidad máxima de perfusión

0,1 g de aminoácidos/ kg de peso corporal/ h

≅ 1,0 mL/ kg de peso corporal/ h

≅ 1,17 mL/ min para un paciente de 70 kg

Población pediátrica

Recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad

Aminoplasma 10% E está contraindicado en recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad.

Niños y adolescentes de 2 a 13 años

Las dosis para los siguientes grupos etarios son valores promedio de orientación. La dosis exacta debe ajustarse individualmente según la edad, etapa de desarrollo y enfermedad prevalente.

Dosis diaria para niños de 2 a 4 años

1,5 g de aminoácidos/ kg de peso corporal

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



$\triangleq 15 \text{ mL/ kg de peso corporal}$

Dosis diaria para niños de 5 a 13 años

1,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal

$\triangleq 10 \text{ mL/ kg de peso corporal}$

Niños gravemente enfermos

Para los pacientes gravemente enfermos la ingesta recomendada de aminoácidos puede ser mayor (hasta 3,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal por día).

Velocidad máxima de perfusión

0,1 g de aminoácidos/ kg de peso corporal/ h $\triangleq 1,0 \text{ mL/ kg de peso corporal/ h}$

Si el requerimiento es mayor o igual a 1,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal/día, se debe prestar particular atención a las limitaciones en la ingesta de líquidos. En tales situaciones y para evitar la sobrecarga de líquidos, se podrían utilizar soluciones con un contenido mayor de aminoácidos.

Pacientes con deterioro de la función renal/hepática

La dosis debe ajustarse individualmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Aminoplasma 10% E está contraindicado en insuficiencia hepática y renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.

Duración del tratamiento

Esta solución puede administrarse mientras esté indicada la nutrición parenteral.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Solamente para perfusión venosa central.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o de los excipientes.
- Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos.
- Trastornos de circulación graves con riesgo vital (p. ej. shock).
- Hipoxia.
- Acidosis metabólica.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.
- Concentración plasmática elevada o descontrolada de alguno de los electrolitos del medicamento.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Edema pulmonar agudo.
- Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.

El medicamento no debe administrarse a recién nacidos, lactantes ni niños menores de dos años de edad, debido a que la composición de aminoácidos no satisface de forma adecuada las necesidades especiales de este grupo pediátrico.

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El medicamento solo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo en los pacientes con trastornos del metabolismo de aminoácidos, cuyo origen sea diferente a lo mencionado en la sección de Contraindicaciones.

Se debe tener cuidado al administrar grandes volúmenes de líquidos de perfusión a pacientes con insuficiencia cardíaca.

Se debe tener precaución en pacientes con osmolaridad sérica elevada.

Antes de administrar la nutrición parenteral se deben corregir los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico p. ej.: deshidratación hipotónica, hiponatremia, hipopotasemia.

Se deben supervisar con regularidad los electrolitos séricos, la glucosa en sangre, el equilibrio de líquidos, el equilibrio ácido-básico y la función renal.

La supervisión también debe incluir análisis de las proteínas séricas y de la función hepática.

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales, la gravedad de la insuficiencia del órgano y la terapia establecida de sustitución renal (hemodiálisis, hemofiltración, etc.).

En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales y la gravedad de la insuficiencia del órgano.

Las soluciones de aminoácidos son solo un componente de la nutrición parenteral. También se deben administrar sustratos de energía no proteica, ácidos grasos esenciales, electrolitos, vitaminas, líquidos y oligoelementos para que la nutrición parenteral sea completa.

Nuevas reacciones adversas:

Especialmente al inicio de la nutrición parenteral se pueden producir reacciones adversas asociadas a la nutrición en general y no específicamente al medicamento.

Para evaluar las reacciones adversas, se han considerado las siguientes frecuencias como referencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida: reacciones alérgicas

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: náuseas, vómitos

Reporte de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.1.12. DURAX VSD 20mg

Expediente : 20080649
Radicado : 20201028865
Fecha : 14/02/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20mg de Tadalafilo Micronizado

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes en tratamiento con nitratos orgánicos, nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico. Pacientes con predisposición de retinopatía pigmentosa. Pacientes con neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Pacientes con enfermedades cardio-vasculares en quienes la actividad sexual no está aconsejada por representar un riesgo potencial, dentro de las que se incluyen, antecedente reciente de infarto agudo del miocardio, angina inestable o angina estable secundaria a actividad sexual, insuficiencia cardíaca igual o mayor al grado 2, de acuerdo a la clasificación de la New York Heart association (NYHA por sus siglas en inglés), arritmias no controladas, hipotensión o hipertensión arteriales no controladas. No se debe usar en pacientes con accidentes cerebro-vasculares de reciente aparición. El uso no está indicado en los pacientes con insuficiencia hepática, renal o con trastornos de la coagulación. Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición y riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión.

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
- Inserto versión DURAX VSD 20mg 13/02/2020 allegado mediante radicado No. 20201028865
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20201028865

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional II y III (clasificación de la OMS) en adultos

Nueva dosificación / grupo etario:

Según prescripción médica.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para Disfunción Erectil: Uso según necesidad: Tomar una (1) tableta de Durax VSD® por vía oral, treinta minutos antes de la relación sexual prevista. Se sugiere iniciar con la dosis de 10 mg, la cual se podrá aumentar a 20 mg, de acuerdo con la eficacia y toferabilidad individual. No se recomienda una nueva ingesta de Durax VSD®. antes de que hayan transcurrido 24 horas desde la última toma. Tadalafil en uso según necesidad ha demostrado mejorar la función eréctil hasta 36 horas después de su administración.

Para Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP): El tratamiento debe ser únicamente iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP. Posología La dosis recomendada es de 40 mg (2 x 20 mg) tomados una vez al día con o sin alimentos.

Pacientes de edad avanzada No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se recomienda una dosis de inicio de 20 mg una vez al día. La dosis se puede incrementar hasta 40 mg una vez al día, en base a la eficacia y tolerabilidad individual. En pacientes con insuficiencia renal grave, el uso de tadalafilo no está recomendado.

Insuficiencia hepática Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (clasificación Child-Pugh clases A y B), tras dosis únicas de 10 mg, se puede considerar el comienzo de una dosis de 20 mg. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), y por tanto no se recomienda la administración de tadalafilo.

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.

3.4.1.13. VYVALTO

Expediente : 20148969
Radicado : 20201029200
Fecha : 14/02/2020
Interesado : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Emtricitabina y 71.1mg de Tenofovir Alafenamida Monofumarato equivalentes a 25mg de Tenofovir Alafenamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1)

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial
- Síndrome de reconstitución inmune
- Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1
- Terapia triple con nucleósidos
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Administración concomitante de otros medicamentos
- La disminución en reacciones adversas a nivel renal no está demostrada en el tratamiento a largo plazo es teórica y no ha sido demostrada
- Pacientes con falla renal deben seguir lo recomendado para el tratamiento con emtricitabina.

A pesar de que se ha probado que la supresión viral debida al tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías nacionales, para prevenir la transmisión. Contiene lactosa: los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201029200
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20201029200

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la infección de VIH-1

Emtricitabina/tenofovir alafenamida está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Profilaxis pre-exposición al VIH-1 (PrEP)

Emtricitabina/tenofovir alafenamida está indicado en adultos que se encuentren en riesgo, para la profilaxis pre-exposición (PrEP), con el objeto de reducir el riesgo de infección por VIH-1 por vía sexual, excluyendo a los individuos que están en riesgo que practiquen sexo vaginal receptivo. Los sujetos deben poseer un control VIH-1 negativo previo al inicio del tratamiento pre exposición al VIH-1 con Vyvalto ®.

Limitaciones de uso:

La indicación no incluye el uso de Vyvalto ® en individuos en riesgo de contagio de VIH-1 que practiquen sexo vaginal receptivo debido a que la efectividad no ha sido evaluada en esta población.

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Posología / dosificación - modo de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Evaluación al inicio y durante el uso de Vyvalto® para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para la PrEP previo al inicio o al momento de iniciar el tratamiento con Vyvalto®, se deben efectuar pruebas para detectar infección por virus de la hepatitis B.

Previo al inicio o al momento de iniciar el tratamiento con Vyvalto®, y durante el uso de Vyvalto® en un esquema clínicamente apropiado, se debe evaluar la creatinina sérica, el clearance estimado de creatinina, la glucosa en orina, y la proteína en orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, también debe evaluarse el fosforo en suero.

Detección de VIH-1 en individuos que reciben Vyvalto® en la PrEP para VIH-1

Se debe realizar la detección de infección por VIH-1 en todos los individuos inmediatamente previo al inicio de Vyvalto® en la PrEP y al menos una vez cada 3 meses mientras tome Vyvalto®, y luego del diagnóstico de cualquier infección de transmisión sexual.

Si se sospecha exposición reciente (< 1 mes) al VIH-1 o se presentan síntomas clínicos consistentes con infección aguda de VIH-1, se debe usar un test aprobado o autorizado como ayuda en el diagnóstico de infección primaria o aguda por VIH-1.

Dosis recomendada para el tratamiento de la infección por VIH en adultos

La dosis recomendada de Vyvalto® para el tratamiento del VIH-1 es una tableta recubierta una vez al día con o sin alimentos en adultos con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 ml por minuto o con un aclaramiento de creatinina menor a 15 ml por minuto que reciben hemodiálisis crónica. En los días de hemodiálisis, dichos pacientes deben tomar la dosis diaria de Vyvalto® luego de haber completado el tratamiento de hemodiálisis.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe administrar tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1 - Dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en función del tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH

Dosis de emtricitabina/tenofovir Alafenamida	Tercer fármaco del régimen de tratamiento contra el VIH
Emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg una vez al día	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

Para la recomendación de dosis de un tercer agente, debe referirse a su respectivo prospecto.

La seguridad y eficacia de Vyvalto® coadministrado con un inhibidor de la proteasa de VIH-1 que es administrado con ritonavir o cobicistat no han sido establecidas en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina menor a 15 ml por minuto, con o sin hemodiálisis.



Si el paciente omite una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida, debe tomar otra tableta.

Dosis recomendada en la PrEP para VIH-1 en adultos

La dosis de Vyvalto® en la PrEP para VIH-1 es una tableta recubierta una vez al día administrado por vía oral con o sin alimentos en adultos no infectados con VIH-1 con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 ml por minuto o con un aclaramiento de creatinina menor a 15 ml por minuto que reciben hemodiálisis crónica. En los días de hemodiálisis, dichos pacientes deben tomar la dosis diaria de Vyvalto® luego de haber completado el tratamiento de hemodiálisis.

No se recomienda el tratamiento para la infección por VIH-1 o en la PrEP para VIH-1 en pacientes con insuficiencia renal grave

Vyvalto® no se recomienda en individuos con:

- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado entre 15 y 30 ml por minuto); o
- Enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 15 ml por minuto) que no reciben hemodiálisis crónica.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe tomar por vía oral, una vez al día con o sin alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

Nuevas contraindicaciones:

Emtricitabina/tenofovir alafenamida está contraindicado en casos de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la formulación.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En individuos para los cuales se desconoce si está infectado por HIV-1 o bien si es HIV-1 positivo, Vyvalto® está contraindicado en la PrEP para VIH-1.

Nuevas precauciones y advertencias:

Exacerbación aguda de la Hepatitis B post-tratamiento y riesgo de resistencia a drogas con el uso de Vyvalto® en la profilaxis pre-exposición al HIV (PrEP), durante la infección inicial con VIH-1 no diagnosticada.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de la Hepatitis B (VHB) en individuos infectados con VHB, que han interrumpido el tratamiento con emtricitabina (emtricitabina) y/o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), y que podría ocurrir con la interrupción de Vyvalto®. Se debe monitorear estrechamente la función hepática con seguimiento clínico y de laboratorio por al menos varios meses en individuos que están infectados con VHB y que interrumpieron el tratamiento con Vyvalto®.

Vyvalto® en la PrEP para VIH-1 debe únicamente ser prescripto para individuos que confirmen el diagnóstico seronegativo previo a la iniciación y por al menos cada tres meses durante la terapia. Se han identificado variantes de VIH-1 resistente a las drogas, en pacientes tratados con emtricitabina/TDF, que cursaban infección aguda por VIH-1 indetectable. No inicie Vyvalto® para la PrEP al VIH-1 si el paciente presenta signos o síntomas de infección aguda al VIH-1, a menos que se confirme el estado seronegativo para VIH-1.

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C.
- Enfermedad hepática.
- Peso y parámetros metabólicos.
- Disfunción mitocondrial después de la exposición in útero.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1.
- Terapia triple con nucleósidos.
- Infecciones oportunistas.
- Osteonecrosis.
- Nefrotoxicidad.
- Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica.
- Administración concomitante de otros medicamentos.

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en individuos con infección por VHB
Todos los individuos deben someterse a pruebas para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) previamente o al momento de iniciar el tratamiento con Vyvalto®.

Se han informado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (ej. descompensación hepática e insuficiencia hepática) en individuos infectados con VHB que han descontinuado los productos que contienen emtricitabina y/o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y que pueden ocurrir con la interrupción de Vyvalto®. Las personas infectadas con VHB que suspenden Vyvalto® deben ser monitoreadas estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Si es apropiado, puede justificarse la terapia contra la hepatitis B, especialmente en individuos con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis



posterior al tratamiento puede conducir a descompensación hepática e insuficiencia hepática. A los individuos no infectados por el VHB se les debe ofrecer vacunación.

Manejo integral para reducir el riesgo de transmisión de infección sexual (incluyendo VIH-1) y el desarrollo de resistencia a VIH-1, cuando Vyvalto® se usa en la PrEP para VIH-1

El uso de Vyvalto® en la PrEP al VIH-1 para reducir el riesgo de infección VIH-1 como parte de una estrategia integral de prevención comprende la adherencia a la administración diaria y la práctica sexual segura, incluyendo el uso de preservativos, para reducir el riesgo de transmisión de infecciones sexuales (ITS). Se desconoce el tiempo desde el inicio de Vyvalto® en la PrEP al VIH-1 hasta la máxima protección contra la infección de VIH-1.

El riesgo de adquisición de VIH-1 incluye factores de comportamiento, biológicos o epidemiológicos, incluyendo, pero no limitándose a la práctica de relaciones sexuales sin preservativos, infecciones de transmisión sexual anteriores o actuales, falta de autoconsciencia del riesgo para VIH, teniendo compañeros sexuales con estado virémico desconocido para VIH-1, o actividad sexual en un área o red de alta prevalencia.

Se debe asesorar a los individuos sobre el uso de medidas de prevención (ej. uso consistente y correcto del preservativo, conocimiento del estado de VIH-1 del/os compañero/s sexual/es, incluyendo estado de supresión viral, exámenes regulares para infecciones de transmisión sexual que puedan facilitar la transmisión de VIH-1). Informar a los individuos no infectados y apoyar sus esfuerzos para reducir el comportamiento sexual riesgoso.

Se debe utilizar Vyvalto® para reducir el riesgo de adquisición de VIH-1 únicamente en individuos con control VIH-1 negativo. Las sustituciones de resistencia al VIH-1 pueden producirse en individuos con infección de VIH-1 indetectable, que están tomando Vyvalto®, debido a que Vyvalto® como agente único, no debe ser administrado como régimen completo para el tratamiento del VIH-1. Por lo tanto, se deben tener cuidado para minimizar el riesgo durante el inicio y mientras se efectúe el tratamiento con Vyvalto®, con previa confirmación del estado seronegativo para VIH-1.

- Algunos controles de VIH-1 solo detectan anticuerpos anti-VIH y pueden no identificar VIH-1 durante el estado agudo de la infección. Previo al inicio de Vyvalto® en la PrEP al VIH-1, se debe consultar al individuo seronegativo sobre las situaciones de exposición potencial reciente (en el mes pasado), por ejemplo actividad sexual sin el uso de preservativos, o ruptura de preservativo durante la relación sexual con un compañero de estado de VIH-1 desconocido o estado virémico desconocido, o una reciente infección de transmisión sexual), y se debe evaluar la ocurrencia de signos o síntomas anteriores o recientes consistentes con infección de HIV-1 aguda (ej., fiebre, fatiga, mialgia, rash).
- Si se sospecha de exposiciones recientes (<1 mes) a VIH-1 o tiene sospechas o hay síntomas clínicos consistentes con infección aguda de VIH-1, se debe realizar un test aprobado o autorizado como ayuda en el diagnóstico de infección aguda de VIH o infección primaria de VIH-1.

Mientras se usa Vyvalto® en la PrEP al VIH-1 debe repetirse al menos cada 3 meses el examen de VIH-1 y el diagnóstico de cualquier otra infección de transmisión sexual.

- Si el examen para VIH-1 indica posible infección de VIH-1, o si se desarrollan síntomas consistentes con la infección aguda por VIH-1 luego de un evento de exposición potencial, se debe modificar el régimen de la PrEP para el VIH-1 a un usando un test aprobado o autorizado como ayuda en el diagnóstico de la infección aguda o primaria de VIH-1.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe aconsejar a los individuos no infectados con HIV-1 a adherir estrictamente al esquema de dosificación de una dosis diaria de Vyvalto®. La efectividad de Vyvalto® en la reducción del riesgo de adquisición del VIH-1 está fuertemente relacionada con la adherencia, como demostró la medición de los niveles de droga en los ensayos clínicos en la PrEP al VIH-1. Algunos individuos, pueden beneficiarse con la visita médica frecuente (mensual) y el consejo asistido (counseling) facilitando la adherencia.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición in útero

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos in útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in útero a análogos de nucleós(t)idos, que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a



las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R.

Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando tenofovir disoproxil fumarato se combinaba con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina en una pauta posológica de una vez al día. Por lo tanto, los mismos problemas pueden aparecer si emtricitabina/tenofovir alafenamida se administra con un tercer análogo de nucleósidos.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban emtricitabina/tenofovir alafenamida o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe evitar, pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En un estudio de

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en una tableta de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.

Administración concomitante de otros medicamentos
No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con ciertos antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), boceprevir, telaprevir, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) de los VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad
La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 3.112 pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofovir alafenamida, y en la experiencia posterior a la comercialización. En los estudios clínicos con 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) a lo largo de 144 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (11 %), y cefalea (6%).

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas¹

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	Anemia ²
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción
Poco frecuentes:	angioedema ^{3,4} , prurito, urticaria ⁴

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

¹ Exceptuando el angioedema, la anemia y la urticaria (ver las notas al pie 2, 3 y 4), todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicos de fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 144 semanas de tratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen emtricitabina.

⁴ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen tenofovir alafenamida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxil fumarato para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con E/C/F/TAF que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con E/C/F/TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (Estudio GS-US-311-1089), se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo emtricitabina/tenofovir alafenamida comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ($p \leq 0,009$ para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor



basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

En un estudio de pacientes adultos virológicamente suprimidos que cambiaron de abacavir/lamivudina a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (estudio GS-US-311-1717), se observaron variaciones mínimas en los valores de los lípidos.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir y cobicistat en 50 pacientes adolescentes fue similar al de los adultos.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento (n = 6), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos (n = 242), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFGCG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxil fumarato [TDF] en 69 de 72 pacientes) a E/C/F/TAF. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y de la BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de emtricitabina/tenofovir alafenamida y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con otros medicamentos que inhiben la actividad de la P-gp y de la BCRP (p. ej. cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. A partir de los datos procedentes de un estudio in vitro, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir in vivo.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. No es un inhibidor ni un inductor de CYP3A in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico in vitro.

Las interacciones entre los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 3 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

emtricitabina/tenofovir alafenamida o con los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Tabla 3: Interacciones entre los componentes individuales de Vyvalto y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol Itraconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol o itraconazol, que son inhibidores potentes de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Fluconazol Isavuconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de fluconazol o isavuconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Antimicobacterianos		
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifampicina, rifabutina y rifapentina, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y rifabutina, rifampicina o rifapentina.
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		

Boceprevir Telaprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida.	La administración concomitante con boceprevir o telaprevir tiene el potencial de afectar de forma adversa a la activación intracelular y la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y boceprevir o telaprevir.
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 29% Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.

Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↑ 30% C _{min} : ↑ 60% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 20%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día) ⁷ /emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27% Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 46% C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C _{min} : ↑ 350% C _{max} : ↑ 92% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 21%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.

Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día) ⁷ / emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 52% C _{max} : ↑ 32%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
ANTIRRETROVIRALES		
Inhibidores de la proteasa del VIH		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 91% C _{max} : ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ⁵	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142%	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.

	Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Tipranavir/ritonavir provoca inducción de la P-gp. Se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida disminuya cuando tipranavir/ritonavir se administra en combinación con emtricitabina/tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida.
Otros inhibidores de la proteasa	Se desconocen sus efectos.	No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosificación para la administración concomitante con otros inhibidores de la proteasa.
Otros antirretrovirales contra el VIH		
Dolutegravir (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
Rilpivirina (25 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
Efavirenz (600 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (40 mg una vez al día) ⁴	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento.	Recomendación relativa a la administración concomitante con

	Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	emtricitabina/tenofovir alafenamida
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. No se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida se vea afectada por maraviroc, nevirapina o raltegravir, ni que afecte a las rutas metabólicas y de excreción de maraviroc, nevirapina o raltegravir.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
ANTIEPILEPTICOS		
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína.
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg una vez al día) ^{5,6}	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% La administración concomitante de carbamazepina, un inductor de la P-gp, reduce las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y carbamazepina.
Medicamento por áreas terapéuticas¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralina: AUC: ↑ 9%	No es necesario ajustar la dosis de sertralina. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del

	C _{max} : ↑ 14%	antirretroviral que se administra de forma concomitante.
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de hierba de San Juan, un inductor de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con hierba de San Juan.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día), etinilestradiol (0,025 mg una vez al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día) ⁵	Norelgestromina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se
Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg	Midazolam: AUC: ↔	

dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	C _{max} : ↔	administra de forma concomitante.
--	----------------------	-----------------------------------

- 1 Cuando se proporcionan dosis, se trata de las dosis utilizadas en estudios clínicos de interacciones medicamentosas.
- 2 Cuando se dispone de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.
- 3 Estudio realizado con una tableta de combinación a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- 4 Estudio realizado con una tableta de combinación a dosis fa de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
- 5 Estudio realizado con emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- 6 En este estudio emtricitabina/tenofovir alafenamida se administró con alimentos.
- 7 Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC

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.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 DARZALEX 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 20191080090 / 20191214470
Fecha : 31/10/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

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:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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)

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 (régimenes 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 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

^{1a} 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).

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).

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de DarzalexTM.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de DarzalexTM, 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 RRIs 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 DarzalexTM 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.

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

DarzalexTM 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 DarzalexTM 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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				
Opción 1 (infusión de dosis única)				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Opción 2 (infusión de dosis dividida)				
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 (≥ 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 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*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión^a	41	2	≤1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	≤1	36	≤1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	≤1	0

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico^b	<u>41</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>33</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
Fatiga	<u>40</u>	<u>8</u>	<u>0</u>	<u>28</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
Dolor de espalda	<u>34</u>	<u>3</u>	<u><1</u>	<u>26</u>	<u>3</u>	<u><1</u>
Astenia	<u>32</u>	<u>4</u>	<u>0</u>	<u>25</u>	<u>3</u>	<u><1</u>
Pirexia	<u>23</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>18</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
Escalofríos	<u>13</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior^c	<u>52</u>	<u>2</u>	<u><1</u>	<u>36</u>	<u>2</u>	<u><1</u>
Bronquitis^d	<u>29</u>	<u>3</u>	<u>0</u>	<u>21</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
Neumonía^e	<u>26</u>	<u>14</u>	<u>1</u>	<u>14</u>	<u>7</u>	<u>1</u>
Infección del tracto urinario	<u>18</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>10</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	<u>22</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>15</u>	<u><1</u>	<u><1</u>
Hiperglucemia	<u>14</u>	<u>6</u>	<u>1</u>	<u>8</u>	<u>3</u>	<u>1</u>
Hipocalcemia	<u>14</u>	<u>1</u>	<u><1</u>	<u>9</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	<u>29</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>22</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	<u>24</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>15</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Dolor de cabeza	<u>19</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>11</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Parestesia	<u>16</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>8</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea^f	<u>32</u>	<u>3</u>	<u><1</u>	<u>20</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
Tos^g	<u>30</u>	<u><1</u>	<u>0</u>	<u>18</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Trastornos vasculares						
Hipertensión^h	<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
Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 $\geq 10\%$ 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 cardiacos						
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 RRIs, 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 Trastornos gastrointestinales	Tos	Muy Común	14	0
	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Dolor de pecho musculo- esquelético	Muy Común	10	1*
	Fatiga		37	2*
	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
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	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Reacción adversa	
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 y dado que se evidencia que el interesado no presentó respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda negar la solicitud.

3.4.2.2. TREMFYA

Expediente : 20123370
Radicado : 20191250162
Fecha : 16/12/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada mL contiene 100 mg de Guselkumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes infecciones activas clínicamente importantes (p. Ej., tuberculosis activa)

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Tremfya™ puede aumentar el riesgo de infección. En ensayos clínicos ocurrieron infecciones en 23% de los sujetos del grupo Tremfya™ versus 21% de los sujetos en el grupo placebo durante 16 semanas de tratamiento. La tasa de infecciones serias para el grupo Tremfya™ y el grupo placebo fue $\leq 0.2\%$. El tratamiento con Tremfya™ no se debe iniciar en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Instruir a los pacientes tratados con Tremfya™ para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o seria o no está respondiendo a la terapia estándar, monitoree cercanamente al paciente y suspenda Tremfya™ hasta que la infección remita.

Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos, los sujetos con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados simultáneamente con Tremfya™ y profilaxis apropiada de la TB no desarrollaron TB. Evalúe los pacientes para infección de TB antes de iniciar el tratamiento con Tremfya™. Inicie el tratamiento de la TB latente antes de administrar Tremfya™. Los pacientes que reciben Tremfya™ deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. No administre Tremfya™ a pacientes con infección de TB activa. Considere la terapia antituberculosa antes de iniciar Tremfya™ en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con Tremfya™, considere la posibilidad de completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con los lineamientos de inmunización actuales.

Evite el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con Tremfya™. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivadas

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
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 11 Septiembre 2019
- Información para Prescribir versión CCDS 11 Septiembre 2019

Nuevas indicaciones:

Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas de moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Tratamiento de artritis psoriásica activa en pacientes adultos.

Nueva dosificación:

Dosificación y Administración

Dosis - Adultos (≥ 18 años)

TREMFYA® se administra por inyección subcutánea.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de TREMFYA® es 100 mg administrados en inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas.

Artritis psoriásica

TREMFYA® debe administrarse utilizando un régimen de dosificación de:

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 100 mg en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas, o
- 100 mg en la semana 0 y posteriormente cada 4 semanas.

TREMFYA® puede administrarse solo o en combinación con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional (csDMARD, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, metotrexato).

Consideraciones generales para la administración

TREMFYA® está diseñado para utilizarse bajo la guía y supervisión de un médico. TREMFYA® puede ser administrado por un profesional de la salud o un paciente puede autoinyectarse después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea.

Las instrucciones completas para la administración de TREMFYA® se indican en la sección “Instrucciones de uso, manipulación y eliminación”. Se debe inyectar la cantidad total de TREMFYA® de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la presente información para prescribir.

Cambio a partir de otros productos biológicos a TREMFYA®

Se ha demostrado que TREMFYA® es seguro y efectivo en pacientes con psoriasis en placas con una respuesta inadecuada a ustekinumab o adalimumab. Al cambiar al tratamiento con TREMFYA® a los pacientes con psoriasis, administrar TREMFYA® en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas.

Poblaciones especiales

Pediatría (< 18 años de edad)

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de TREMFYA® en pacientes pediátricos; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación.

Ancianos (≥ 65 años de edad)

De los 3940 pacientes con psoriasis en placas y artritis psoriásica expuestos a TREMFYA® en ensayos clínicos de fase 2 y fase 3, un total de 239 pacientes tenían ≥ 65 años y 19 pacientes tenían ≥ 75 años. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la efectividad entre pacientes ancianos y jóvenes que recibieron TREMFYA® en los estudios clínicos. Sin embargo, el número de pacientes ≥ 65 años no fue suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de TREMFYA® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos de TREMFYA® en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones

TREMFYA® puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento con TREMFYA® no se debe iniciar en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Se han observado infecciones en ensayos clínicos en psoriasis en placas (23% frente al 21% para el placebo; $\leq 0.2\%$ de infecciones graves en ambos grupos) y artritis psoriásica (21% en el grupo de TREMFYA® y en el grupo de placebo; $\leq 0.8\%$ de infecciones graves en ambos grupos).

Instruir a los pacientes tratados con TREMFYA® para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o seria o no está respondiendo a la terapia estándar, monitorear cercanamente al paciente y discontinuar TREMFYA® hasta que la infección remita.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

En estudios clínicos, los sujetos con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados concomitantemente con TREMFYA® y profilaxis apropiada contra la TB no desarrollaron TB. Evaluar a los pacientes para detectar infección por TB antes de iniciar el tratamiento con TREMFYA®. Iniciar el tratamiento de la TB latente antes de administrar TREMFYA®. Los pacientes que reciben TREMFYA® deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. No administrar TREMFYA® a pacientes con infección por TB activa. Considerar la terapia antituberculosa antes de iniciar TREMFYA® en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con TREMFYA®, considerar completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con las guías actuales de inmunización. Evitar el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con TREMFYA®. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivadas.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves en la fase posterior a la comercialización. Algunos casos se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe discontinuar de inmediato la administración de TREMFYA® y se debe instaurar la terapia adecuada.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que razonablemente se consideraron asociados causalmente con el uso de TREMFYA® en base a la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre el evento adverso. Una relación causal con guselkumab no se puede establecer de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y artritis psoriásica

El perfil de seguridad de TREMFYA® se basa en los datos de los estudios de fase 2 (PSO2001, PSA2001) y fase 3 (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ORION, ECLIPSE, DISCOVER 1, DISCOVER 2) en 3940 sujetos, incluyendo 2711 con psoriasis en placas y 1229 sujetos con artritis psoriásica. La duración de la exposición a TREMFYA® se presenta en la tabla 1.

Tabla 1: Exposición a largo plazo a TREMFYA® en los estudios de fase 2 y fase 3

Duración de la exposición	Número de sujetos
≥ 1 año	2843 ^a
≥ 2 años	1516 ^b
≥ 3 años	692 ^b

^a Estudios de psoriasis en placas y artritis psoriásica
^b Estudios de psoriasis en placas

Reacciones adversas

Las reacciones adversas a TREMFYA® se presentan en la tabla 2. La frecuencia de las reacciones adversas se basó en las que ocurrieron durante los períodos controlados con placebo de los estudios en psoriasis (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) y artritis psoriásica (DISCOVER 1 y DISCOVER 2). En general, el perfil de seguridad fue generalmente similar entre las dosis y las indicaciones. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan dentro del sistema de clasificación de órganos designados en orden de frecuencia decreciente, utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100; <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1000; <1/100)
Raras	(≥1/10000; <1/1000)

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	Muy frecuente: infecciones en el tracto respiratorio Poco frecuente: infecciones por herpes simple, infecciones por tiña, gastroenteritis
Investigaciones	Frecuente: transaminasas incrementadas Poco frecuente: disminución del recuento de neutrófilos
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente: dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente: artralgia
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Frecuente: eritema en el lugar de la inyección Poco frecuente: dolor en el lugar de la inyección

Gastroenteritis

En VOYAGE 1 y VOYAGE 2, durante el período controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo tratado con TREMFYA® (1.1%) que en el grupo del placebo (0.7%). Los eventos adversos de gastroenteritis no fueron graves y no conllevaron a la

discontinuación de TREMFYA® hasta la semana 48.

Reacciones en el lugar de la inyección

En VOYAGE 1 y VOYAGE 2 hasta la semana 48, el 0.7% de las inyecciones de TREMFYA® y el 0.3% de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de la inyección. Los eventos adversos de eritema en el lugar de la inyección y dolor en el lugar de la inyección fueron todos de intensidad leve a moderada, ninguno fue grave y ninguno conllevó a la discontinuación de TREMFYA®.

Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes	≥	1/10
Frecuentes	≥	1/100 y <1/10
Poco frecuentes	≥	1/1000 y <1/100
Raras	≥	1/10000 y <1/1000
Muy raro	<	1/10000, incluyendo los reportes aislados
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles	

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con guselkumab

Sistema de clasificación de Órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia estimada a partir de estudios clínicos con TREMFYA®
Trastornos del sistema inmune	
Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente

Nuevas interacciones:

Interacciones

Interacciones con sustratos del CYP450

Aunque la actividad de las enzimas del CYP450 puede estar alteradas por el aumento de los niveles de ciertas citocinas (por ejemplo, IL-1, IL-6, IL-10, TNFα, interferón) durante la inflamación crónica, un estudio in vitro utilizando hepatocitos humanos demostró que la IL-23 no alteró la expresión o la actividad de las enzimas múltiples del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4).

En un estudio en fase 1 de sujetos con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (C_{máx} y AUC_{inf}) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no



fueron clínicamente relevantes (ver sección Propiedades farmacocinéticas), lo que indica que son improbables las interacciones farmacológicas entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario ajustar de dosis cuando se coadministra guselkumab y los sustratos del CYP450.

Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

No se debe administrar vacunas vivas mientras que un paciente es sometido a la terapia con TREMFYA®.

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 allegar estudios clínicos con comparador activo (producto aceptado en esta misma indicación).

La Sala le recuerda al interesado que debe precisar la indicación con base en los criterios de inclusión y exclusión y demás características metodológicas de los estudios que soportan la indicación.

Adicionalmente, la Sala le solicita al interesado que allegue información más actualizada de los estudios en curso DISCOVER-1 y DISCOVER-2, ya que el corte allegado es de 24 semanas, el cual es insuficiente para una condición crónica como lo es la artritis psoriásica.

3.4.2.3. TOUJEO

Expediente : 20082633
Radicado : 20191255003
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL de solución para inyección contiene 10.91 mg de Insulina Glargina equivalente a 300 U de Insulina Glargina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos

Contraindicaciones:

No debe usarse en pacientes con hipersensibilidad a insulina glargina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

General:

La terapia de insulina por lo general necesita de habilidades adecuadas de autocontrol de la diabetes, lo que incluye el monitoreo de la glucosa, una técnica adecuada de inyección y manejo de la hipo e hiperglucemia. Los pacientes deben ser instruidos sobre estos procedimientos de autocontrol. Además, los pacientes deben ser instruidos sobre cómo manejar situaciones especiales, como la administración de una dosis inadecuada de

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insulina o su omisión, la administración inadvertida de una dosis aumentada de insulina, ingesta alimentaria inadecuada o la omisión de comidas. El grado en el cual el paciente se involucra en el control de su diabetes es variable y generalmente es determinado por el médico.

El tratamiento con insulina requiere una atención constante a la posibilidad de hiper o hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer qué pasos seguir si ocurre o se sospecha hiperglucemia o hipoglucemia y deben saber cuándo informárselo al médico. En caso de un control insuficiente de la glucosa o de una tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, se deberá revisar el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, los lugares de inyección y las técnicas adecuadas de inyección, el manejo de los dispositivos de inyección y el resto de los factores relevantes antes de considerar el ajuste de la dosis.

hipoglucemia:

El momento del caso de hipoglucemia depende de los perfiles de acción de los productos de insulina usados y, por lo tanto, puede alterarse al cambiarse los regímenes de tratamiento.

Al igual que con todos los productos de insulina, debe prestarse una atención particular, y es aconsejable reforzar el monitoreo de la glucemia, en el caso de pacientes cuyas secuelas derivadas de episodios hipoglucémicos podrían ser de una relevancia clínica destacada. Un ejemplo de esto pueden ser pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que riegan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no se tratan con fotocoagulación (riesgo de amaurosis temporal tras la hipoglucemia).

No obstante, bajo ciertas condiciones, al igual que para todos los productos de insulina, pueden cambiar los síntomas de aviso de la hipoglucemia, ser menos marcados o estar ausentes, por ejemplo:

- Sí mejora notablemente el control glucémico
- Si la hipoglucemia se está desarrollando gradualmente
- En pacientes de edad avanzada
- Cuando está presente una neuropatía autónoma
- En pacientes con antecedentes de larga data de diabetes
- En pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica
- En pacientes que reciben un tratamiento concomitante con otros fármacos específicos (consulte la sección interacciones).

Tales situaciones pueden llevar a una hipoglucemia grave (y, posiblemente, a la pérdida de la consciencia) antes de que el paciente se dé cuenta de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de Toujeo® por vía subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glicosilada, se debe considerar la posibilidad de episodios de hipoglucemia recurrentes y no reconocidos (especialmente nocturnos).

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, son esenciales el cumplimiento del paciente con la posología y régimen dietético, la administración correcta de la insulina y la atención a los síntomas de hipoglucemia.



La presencia de factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia necesita en particular de un monitoreo estrecho y puede necesitar de ajustes de dosis. Entre estos factores están:

- cambio en el área de inyección
- aumento de la sensibilidad de insulina (por ejemplo, al eliminar factores de estrés)
- ejercicio físico aumentado, prolongado o inusual
- enfermedad intercurrente (por ejemplo, vómito, diarrea)
- ingesta alimentaria inadecuada
- consumo de alcohol
- algunas enfermedades endocrinas no compensadas
- tratamiento concomitante con algunos medicamentos

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Usualmente la hipoglucemia puede corregirse mediante la ingesta inmediata de glucosa. Para que esta acción correctiva inicial pueda tomarse inmediatamente, los pacientes deben llevar consigo como mínimo 20 gramos de carbohidratos todo el tiempo.

Enfermedad inter-recurrente

La enfermedad inter-recurrente necesita de un monitoreo metabólico reforzado. En muchos casos, se indican las pruebas de orina para cetonas y, a menudo, es necesario ajustar la dosis de insulina. Muchas veces disminuye la necesidad de insulina. En los pacientes con diabetes tipo 1, se debe mantener el suministro de carbohidratos incluso si los pacientes solo pueden ingerir poca o ninguna comida o está vomitando, etc.; en los pacientes con diabetes tipo 1, nunca debe retirarse la insulina por completo.

prevención de errores de administración

Siempre debe verificarse la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar errores de administración entre Toujeo® y otras insulinas. Se han notificado errores de administración en los cuales se han administrado accidentalmente otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en vez de insulinas de acción prolongada.

Para evitar errores de posología y sobredosis potenciales, también se les debe orientar a los pacientes que nunca usen una jeringa para retirar Toujeo® de la pluma precargada solostar hacia una jeringa.

También se les debe orientar a los pacientes que no reutilicen agujas. Antes de cada inyección debe colocarse una nueva aguja estéril. La reutilización de agujas aumenta el riesgo del bloqueo de la aguja, lo que puede causar la administración de una dosis inferior o superior. En caso de agujas bloqueadas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las instrucciones de uso de Toujeo® solostar.

Al igual que con todas las plumas de insulina, los pacientes tienen que verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ciegos o deficientes visuales deben recibir instrucciones para obtener ayuda o asistencia de otra persona con buena visión y que haya sido entrenada en el uso del dispositivo de insulina

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
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDSV4_17.12.2018
- Información para Prescribir versión CCDSV4_17.12.2018

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la Diabetes Mellitus en niños ≥ 6 años de edad, adolescentes y adultos

Nueva dosificación:

Poblaciones Especiales

Niños

Toujeo® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de los 6 años. Al cambiar de insulina basal a Toujeo®, la reducción de la dosis de insulina basal y en bolo debe considerarse de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

La seguridad y eficacia de TOUJEO® no se han establecido en pacientes pediátricos (menores de 6 años de edad).

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante estudios clínicos realizados con TOUJEO® y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 U/ml.

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponde:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- Hipoglucemia

La hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia de insulina, puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación con la necesidad de insulina.

Al igual que con todas las insulinas, los ataques hipoglucémicos graves, especialmente si son recurrentes, pueden llevar a daño neurológico grave. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser una amenaza a la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, mientras mayor y más rápida es la disminución de la glucemia, es más destacable el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para la incidencia de hipoglucemia en ensayos clínicos, consulte la tabla en la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos.

- Ojos

Un cambio acentuado del control glucémico puede provocar trastornos visuales temporales, debido a la alteración temporal de la turgencia e índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. No obstante, al igual que para todos los regímenes de insulina, la intensificación de la terapia de insulina con mejora abrupta del control glucémico puede estar asociada con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no son tratados con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden llevar a amaurosis temporal.

Consulte la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos para información adicional sobre los resultados del estudio de retinopatía.

- Lipodistrofia

Al igual que con cualquier otra terapia de insulina, puede ocurrir lipodistrofia en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de insulina. En los estudios clínicos, con regímenes que incluían insulina glargina, se observó lipohipertrofia en del 1 al 2% de los pacientes, mientras que lipoatrofia fue poco frecuente. La rotación continua del lugar de la inyección en un área dada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- Reacciones alérgicas

Reacciones alérgicas en el lugar de la inyección

Al igual que con cualquier terapia de insulina, estas reacciones incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. En los estudios clínicos de TOUJEO® en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección en general fue similar en los pacientes tratados con TOUJEO® (2,5%) y en los pacientes tratados con LANTUS® (2,8%). La mayoría de las reacciones menores a la insulina se resuelven habitualmente de unos pocos días hasta unas pocas semanas.

Alergia sistémica

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son raras. Tales reacciones a la insulina (incluida la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, asociarse con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo e hipotensión y choque anafiláctico y pueden constituir una amenaza a la vida.

- Otras reacciones

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos antiinsulina. En estudios clínicos comparando TOUJEO® y LANTUS®, se observaron frecuencias semejantes de anticuerpos antiinsulina en ambos grupos de tratamiento. Al igual que con todas las insulinas, en casos raros, la presencia de tales anticuerpos antiinsulina puede hacer necesario el ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.



La insulina, en algunos casos raros, puede causar retención de sodio y edema, en particular si el control metabólico anteriormente insuficiente se mejora mediante una terapia de insulina intensificada.

- Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Toujeo® se ha demostrado en un estudio clínico en pacientes pediátricos ≥ 6 años y adolescentes < 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con respecto a la experiencia en la población general con diabetes.

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**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión CCDSV4_17.12.2018**
- **Información para Prescribir versión CCDSV4_17.12.2018**

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la Diabetes Mellitus en niños ≥ 6 años de edad, adolescentes y adultos

Nueva dosificación:

Poblaciones Especiales

Niños

Toujeo® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de los 6 años. Al cambiar de insulina basal a Toujeo®, la reducción de la dosis de insulina basal y en bolo debe considerarse de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

La seguridad y eficacia de TOUJEO® no se han establecido en pacientes pediátricos (menores de 6 años de edad).

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante estudios clínicos realizados con TOUJEO® y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 U/ml.

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponde: Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- **Hipoglucemia**

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia de insulina, puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación con la necesidad de insulina.

Al igual que con todas las insulinas, los ataques hipoglucémicos graves, especialmente si son recurrentes, pueden llevar a daño neurológico grave. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser una amenaza a la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, mientras mayor y más rápida es la disminución de la glucemia, es más destacable el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Para la incidencia de hipoglucemia en ensayos clínicos, consulte la tabla en la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos.

- Ojos

Un cambio acentuado del control glucémico puede provocar trastornos visuales temporales, debido a la alteración temporal de la turgencia e índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. No obstante, al igual que para todos los regímenes de insulina, la intensificación de la terapia de insulina con mejora abrupta del control glucémico puede estar asociada con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no son tratados con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden llevar a amaurosis temporal.

Consulte la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos para información adicional sobre los resultados del estudio de retinopatía.

- Lipodistrofia

Al igual que con cualquier otra terapia de insulina, puede ocurrir lipodistrofia en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de insulina. En los estudios clínicos, con regímenes que incluían insulina glargina, se observó lipohipertrofia en del 1 al 2% de los pacientes, mientras que lipoatrofia fue poco frecuente. La rotación continua del lugar de la inyección en un área dada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- Reacciones alérgicas

Reacciones alérgicas en el lugar de la inyección

Al igual que con cualquier terapia de insulina, estas reacciones incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. En los estudios clínicos de TOUJEO® en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección en general fue similar en los pacientes tratados con TOUJEO® (2,5%) y en los pacientes tratados con LANTUS® (2,8%). La mayoría de las reacciones menores a la insulina se resuelven habitualmente de unos pocos días hasta unas pocas semanas.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alergia sistémica

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son raras. Tales reacciones a la insulina (incluida la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, asociarse con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo e hipotensión y choque anafiláctico y pueden constituir una amenaza a la vida.

- **Otras reacciones**

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos antiinsulina. En estudios clínicos comparando TOUJEO® y LANTUS®, se observaron frecuencias semejantes de anticuerpos antiinsulina en ambos grupos de tratamiento. Al igual que con todas las insulinas, en casos raros, la presencia de tales anticuerpos antiinsulina puede hacer necesario el ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

La insulina, en algunos casos raros, puede causar retención de sodio y edema, en particular si el control metabólico anteriormente insuficiente se mejora mediante una terapia de insulina intensificada.

- **Población pediátrica**

La seguridad y la eficacia de Toujeo® se ha demostrado en un estudio clínico en pacientes pediátricos ≥ 6 años y adolescentes < 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con respecto a la experiencia en la población general con diabetes.

3.4.2.4. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20181210474 / 20191078301 / 20191249238
Fecha : 13/12/2019
Interesado : MSD

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o ten, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o ten, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC.

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un



anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019054430, en el sentido de revocar en su totalidad la Resolución No. 2019054430 del 02 de Diciembre de 2019 y en su lugar, resuelva por medio de Acto Administrativo lo siguiente:

- Aprobar la modificación de ampliación de indicaciones, incluyendo, además de las ya aprobadas, la siguiente información:
"Melanoma:
Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa."
- Aprobar el inserto e información para prescribir versión 102018
- Aprobar la actualización de Dosificación y Reacciones Adversas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 12 de 2019, numeral 3.4.2.3., por cuanto, si bien la Sala reconoce que los resultados de RFS tienen una tendencia positiva, no se evidencia al menos una tendencia positiva en sobrevida global o calidad de vida y son bien conocidos los importantes eventos adversos de este principio activo. En estas condiciones, la Sala recomienda prudente esperar resultados finales o de más largo plazo del estudio KEYNOTE-054 y/o estudios adicionales con resultados más robustos.

3.4.2.5. DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069
Radicado : 20191255055
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada jeringa pre-llenada por 2 mL contiene 300 mg de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Dupixent® (dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupixent.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda Dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

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
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Diciembre 2019
- Información para Prescribir Versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Diciembre 2019

Nuevas indicaciones:

Dupixent® está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma

Dupixent® está indicado en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores, como tratamiento complementario de mantenimiento para asma moderada a severa con inflamación tipo 2 caracterizada por un aumento de los eosinófilos en sangre y / o un aumento de FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico).

Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para mejorar la función pulmonar.

Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para reducir el uso de esteroides orales y mejorar la función pulmonar en pacientes con asma dependiente de esteroides.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Dupixent® está indicado como tratamiento de mantenimiento adyuvante en pacientes adultos con rinosinusitis crónica grave con poliposis nasal (RSCcPN), controlada de manera inadecuada.

Dupixent® está indicado para reducir la necesidad de cirugía y el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes adultos con RSCcPN grave, controlada de manera inadecuada.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dupixent® está indicado como tratamiento de mantenimiento adyuvante del asma comórbida en pacientes adultos con RSCcPN grave, controlada de manera inadecuada.

Nueva dosificación:

Posología y administración

General

Vía de administración
Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos
La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes
La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a17 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis subsiguientes (cada 2 semanas)
Menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:

Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidas de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a severa comórbida, o adultos con RSCcPN grave comórbida para lo cual Dupixent® está indicado

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal



La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg, seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica.

Asma

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con asma.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con RSCcPN menores de 18 años de edad no se han establecido.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes de 12 años y mayores con asma ni en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN.

En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg.)

Administración

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la



preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en el programa de desarrollo de dermatitis atópica, luego de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis se produjo con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. En pacientes con RSCcPN la frecuencia de conjuntivitis fue baja, aunque la frecuencia en el grupo Dupixent® fue mayor que en el grupo placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma, así como en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas o RSCcPN que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis Atópica

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent®

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente ≥10%; frecuente ≥1 y ≤10%; poco frecuente ≥0,1 y <1 %, rara ≥0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacterial (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (15,9%)

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo. La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥10 %; frecuente ≥1 y ≤10 %; poco frecuente ≥0,1 y <1 %, rara ≥0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1.1%)

Tabla 5. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de asma

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuente Frecuente Frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%) Edema en el sitio de inyección (4,8%) Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52).

El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 2,0 % del grupo de Dupixent® 300 mg C2S y 4,6 % del grupo de placebo.

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® y con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparador en SINUS-24 y SINUS-52.

Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥1 % del grupo de Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayor que el placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

Reacción adversa	SINUS-24 y SINUS-52	
	Dupixent® 300 mg Q2W N = 440 n (%)	Placebo N = 282 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	20 (4,5 %)	6 (2,1 %)
Conjuntivitis	6 (1,4 %)	0 (0 %)

^a Entre las reacciones en el lugar de la inyección se incluyen reacciones en el lugar de la inyección e hinchazón

El perfil de seguridad de Dupixent® hasta la semana 52 fue generalmente congruente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Tabla 7. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de la RSCcPN

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (1,4 %)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Frecuente	Reacción en el lugar de inyección (3,4 %) Hinchazón en el lugar de inyección (1,4 %)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent en el programa de desarrollo del asma.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados



con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio.

La incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en <2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $<0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones con Dupixent® en comparación con placebo en el grupo de seguridad de los estudios clínicos de RSCcPN. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se informaron infecciones graves en 0,7 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,6 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg dos veces por semana y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg dos veces por semana, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora precisa las nuevas indicaciones para el producto así:

1. En cuanto a las indicaciones en asma, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2 y Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.8.7, en el sentido que esta debe figurar así:

Asma: dupilumab está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células/ μ l) con exacerbaciones frecuentes que requieran hospitalización a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados u orales y agonistas β_2 de acción prolongada.

2. En cuanto a la indicación rinosinusitis crónica con pólipos nasal, la Sala recomienda aprobarla únicamente así:

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)

Dupilumab está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

En consistencia con lo anterior, debe ajustar la información farmacológica en cuanto a las indicaciones, posología (asma y rinosinusitis), inserto e IPP.

La Sala le recuerda al interesado que la información presentada para justificar la ampliación en asma en pacientes de 12 años a 17 años fue considerada insuficiente. Lo anterior, de acuerdo con el concepto del Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.8.7 y Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2.

En cuanto a la indicación en dermatitis atópica, la Sala le recuerda al interesado que mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.5.1 se aprobó la indicación en el grupo etario 12 años y mayores.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2.6. STELARA® 45 mg/0.5 mL

Expediente : 20009810
Radicado : 20191251930
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada ampolla contiene 45 mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- En pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a, otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia y en menores de 18 años.

Infecciones

- Stelara® es un inmunosupresor selectivo y puede aumentar potencialmente el riesgo de infecciones y de infecciones reactivas latentes.
- En estudios clínicos se han observado infecciones bacteriales, micóticas y virales graves en pacientes que reciben Stelara®.
- Stelara® no debe administrarse en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución con el uso de Stelara® en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes.
- Antes de iniciar el tratamiento con Stelara®, se debe evaluar a los pacientes en caso de tuberculosis. No se debe administrar Stelara® en pacientes con tuberculosis activa. Antes de administrar Stelara®, se debe iniciar el tratamiento contra la infección latente de tuberculosis. Asimismo, se debe considerar el tratamiento contra la tuberculosis antes de Stelara® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuyo curso de tratamiento adecuado no pueda ser confirmado. Se debe monitorear de cerca de los pacientes que reciben Stelara® en caso de signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.
- Se debe indicar a los pacientes que, en caso de signos o síntomas que sugieran la presencia de una infección, acudan al médico. Si un paciente presenta una infección seria, se le debe monitorear de cerca y se no se debe administrar Stelara® hasta que ceda la infección.
- Malignidades reacciones de hipersensibilidad inmunizaciones inmunosupresión poblaciones especiales: uso geriátrico insuficiencia hepática insuficiencia renal. Advertencia: en pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 03 JUNIO 2019
- Información para prescribir Versión CCDS 03 JUNIO 2019

Nuevas indicaciones:

- En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Nueva posología:

Posología y administración

Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea.

La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis:

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica		
Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Frasco
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, frasco
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, frasco
* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg). El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un frasco de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.		

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis < 60 kg³		
Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideración general para la administración

Administración subcutánea

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación.

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 340 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 65 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones o advertencias:



Advertencias y precauciones

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección.

Neoplasias malignas

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas.

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA®.

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica.

Inmunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen 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

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica) con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3	
Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

- Muy común (≥ 1/10)
- Común (frecuente) (≥ 1/100, <1/10)
- Poco común (poco frecuente) (≥ 1/1000, <1/100)
- Rara (≥1/10000, <1/1000)

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínico

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo todos de los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en



434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa.

Experiencia posterior a la comercialización

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

- Muy común: $\geq 1/10$
- Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.
- Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
- Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$:
- Muy rara: $<1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

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:

Allegar estudios con un mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento en el grupo etario solicitado, toda vez que se trata de una patología de comportamiento crónico y que se han detectado en el grupo etario de 6 a 12 años porcentajes altos de inmunogenicidad (4/44 [estudio PSO3013] vs. 5/110 [estudio PSO3006]) en las que el mismo investigador llama la atención que se tenga cautela por la poca cantidad de pacientes incluidos en el estudio.

Por las características del grupo etario, condición de salud y propiedades farmacológicas del medicamento, la Sala considera prudente esperar a tener datos más robustos que permitan realizar un balance beneficio/riesgo mejor fundamentado.

3.4.2.7. **TECENTRIQ®**

Expediente : 20145962
Radicado : 20191257189
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial de 20 mL contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente



quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.

Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

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

Advertencias y precauciones:

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

Neumonitis inmunomediada

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

Hepatitis inmunomediada

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

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis inmunomediada

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

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de ≥ 4 deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides I.V. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado.

Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

Endocrinopatías inmunomediadas

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

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

Meningoencefalitis inmunomediada.

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



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

Neuropatías inmunomediadas:

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

Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

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

Poblaciones especiales

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

Toxicidad embriofetal

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

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico

Nueva dosificación:

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

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

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

Duración del tratamiento

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

Solicitamos atentamente la modificación del registro sanitario en el sentido de incluir una nueva presentación, indicación y posología:

TECENTRIQ® vial monodosis con 20 ml a una concentración de 60 mg/ml. Concentrado para solución para infusión. Cada vial Contiene un total de 840 mg de atezolizumab”

TECENTRIQ® en combinación con nab-paclitaxel:

La dosis recomendada de TECENTRIQ® es de 840 mg administrados mediante infusión I.V., seguidos de 100 mg/m² de nab-paclitaxel. En cada ciclo de 28 días, TECENTRIQ® se administra los días 1 y 15, y el nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15.

Los pacientes que reciben el mayor beneficio clínico son los pacientes que tienen el estatus de PD-L1 positivo, los datos del estudio clínico IMpassion130 para el subgrupo PD-L1 positivo fueron validados con la prueba de inmunohistoquímica realizada en la plataforma Ventana con el clon SP142 (1), ésta prueba cuenta con registro sanitario en Colombia (INVIMA 2017RD-0004503).

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora considera que el interesado debe allegar información más actualizada de los estudios en curso, dado que lo allegado aún no muestra datos maduros de sobrevida global, desenlace clave tratándose de la indicación en una patología rápidamente progresiva y mortal.

3.4.2.8. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20191256110
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).



Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para rcc

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 102019 A

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para Prescribir Versión 102019A

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), no escamoso metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, como agente único o en combinación con quimioterapia con platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico.

Nueva dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Cáncer Esofágico seleccione los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de la expresión positiva de PD L1 en:

- NSCLC avanzado o metastásico.
- Cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas***

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0- 1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.



En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μ m, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con KEYTRUDA se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportado hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
Reacción Adversa	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis†	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo

hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m2 cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los

eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU) las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de células renales

Terapia de combinación con axitinib

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides



sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

7.2 Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfohistiocitosis hemofagocítica

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacciones

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con KEYTRUDA. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada 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.

3.4.2.9. COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20191257247
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti tnf alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDS, por su sigla en inglés).

-Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS, por su sigla en inglés)

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

-Infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar Cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedentes de los ensayos clínicos. Aun así, Cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

-Enfermedad de Crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir Cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de Cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de Crohn activa que reciben Cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

-Reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de Cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx®.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes tratados con Cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

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
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión NPI del 23 Sep 2019
- Declaración Sucinta NSS v2.4 del 23 Sep 2019

Nuevas indicaciones:

Indicaciones

Psoriasis en placas

Cosentyx está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos

Artritis psoriásica

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/ EspAax con daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)/ EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación.

Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología

Psoriasis en placas

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Polvo para solución inyectable

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. Antes de administrarlo, es necesario disolver el polvo para reconstituir la solución.

Jeringa precargada y pluma precargada

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, 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 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis ¹				
Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas. 2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.				

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).



Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumabicos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumabicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Nuevas interacciones:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial sin que se observaran interacciones).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2.10. TECENTRIQ

Expediente : 20145962
Radicado : 20201010118
Fecha : 21/01/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

Nuevas indicaciones:

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar microcítico extendido (CPMext)

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



TECENTRIQ® se administrará en infusión intravenosa (I.V.) bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida. La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

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

Duración del tratamiento

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

La dosis recomendada de atezolizumab es de 1200 mg administrados en infusión I.V. c/3sem para el tratamiento de primera línea del CPMext en combinación con carboplatino y etopósido. La elección de la dosis recomendada se fundamenta en los datos de los estudios preclínicos y los datos clínicos del estudio PCD4989g. Dicha dosis mostró unos perfiles de riesgo-beneficio favorables cuando se administró como monoterapia en las indicaciones de CPNM y CUT metastásico. En el estudio IMpower133, el mismo esquema posológico del atezolizumab administrado en combinación con carboplatino y etopósido también mostró un perfil de riesgo-beneficio favorable.

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.

3.4.2.11. PNEUMOVAX ® 23 (VACUNA PNEUMOCOCO POLIVALENTE)

Expediente : 19983100
Radicado : 20201013759
Fecha : 24/01/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS
Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicada para vacunar contra la enfermedad por pneumococo provocada por los tipos de pneumococo incluidos en la vacuna. Personas inmunocompetentes:

- vacunación de rutina para personas de 50 años de edad o mayores.
- Personas mayores de 2 años de edad con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el enfisema), o diabetes mellitus.
- Personas mayores 2 años de edad con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo.
- Personas mayores 2 años de edad con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía).
- Personas mayores 2 años de edad que viven en entornos o ambientes sociales especiales.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Personas inmunocomprometidas: personas mayores 2 años de edad, incluidas aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un transplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones:

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

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión 022016 allegado mediante radicado No. 20201013759
- Información para Prescribir versión 022016 allegado mediante radicado No. 20201013759

Nuevas indicaciones

Está indicada para vacunar contra la enfermedad por pneumococo provocada por los tipos de pneumococo incluidos en la vacuna. personas inmunocompetentes:

- Vacunación de rutina para personas de 50 años de edad o mayores.
- Personas mayores de 2 años de edad con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el enfisema), o diabetes mellitus.
- Personas mayores 2 años de edad con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo.
- Personas mayores 2 años de edad con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía).
- Personas mayores 2 años de edad que viven en entornos o ambientes sociales especiales.

Personas inmunocomprometidas: personas mayores 2 años de edad, incluidas aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un transplante de órganos o de médula ósea.

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.

3.4.2.12. TALTZ

Expediente : 20112702
Radicado : 20201017757
Fecha : 30/01/2020
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 80mg de Ixekizumab

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placa

Taltztm está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMES) de síntesis o agentes anti TNF alfa.

Contraindicaciones:

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Taltz está contraindicado en pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad grave, como anafilaxis, a ixekizumab o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Infecciones

Taltz puede aumentar el riesgo de infección. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis en placas, el grupo con Taltz tuvo una tasa mayor de infecciones que el grupo con placebo (27 % frente al 23 %). Las infecciones de vías respiratorias altas, la candidiasis oral, la conjuntivitis y las infecciones por tiña, se presentaron con mayor frecuencia en el grupo con Taltz que en el grupo con placebo. Se observó un aumento similar en el riesgo de infección, en los estudios controlados con placebo en pacientes con artritis psoriásica.

Indique a los pacientes tratados con Taltz consultar a un médico, en caso de presentar signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección grave o no está respondiendo a la terapia estándar, monitoree de cerca y suspenda Taltz hasta que la infección se resuelva.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Realice una prueba de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con Taltz. No administre a pacientes con infección activa de TB. Inicie el tratamiento de la TB latente antes de administrar Taltz. Considere el tratamiento contra la TB antes de iniciar Taltz en pacientes con antecedentes de TB latente o activa a quienes no se les pueda confirmar un tratamiento adecuado. Los pacientes que están recibiendo Taltz se deben monitorear de cerca, durante y después del tratamiento, en busca de signos y síntomas de TB activa.

Hipersensibilidad

Se presentaron reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo angioedema y urticaria (cada uno $\leq 0,1$ %) en el grupo con Taltz en los estudios clínicos. En el uso posterior a la comercialización de Taltz, se ha reportado anafilaxia, incluyendo casos que conllevaron a la hospitalización. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, suspenda Taltz de inmediato e inicie la terapia adecuada.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con Taltz, supervise la aparición o exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad de crohn y la colitis ulcerativa, incluidas las exacerbaciones, aparecieron con mayor frecuencia en el grupo con Taltz (enfermedad de crohn 0,1 %, colitis ulcerativa 0,2 %) que en el grupo con placebo (0 %) durante el período de 12 semanas controlado con placebo, en los estudios clínicos en pacientes con psoriasis en placas.

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con Taltz, considere completar todas las vacunas apropiadas para la edad del paciente de acuerdo con las guías de inmunización actuales. Evite el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos en pacientes tratados con Taltz. No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con microorganismos vivos.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

No existen datos disponibles sobre el uso de Taltz en mujeres embarazadas para informar cualquier riesgo asociado al medicamento. Se sabe que la igg humana atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, Taltz puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Un estudio del desarrollo embrionario y fetal realizado en monos gestantes, en dosis de hasta 19 veces la dosis humana recomendada máxima (MRHD por sus siglas en inglés) no reveló evidencia de daño al feto en desarrollo. Cuando se continuó con la dosis hasta el parto, se observaron muertes neonatales a 1,9 veces la mrhd. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos no-clínicos.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para la población indicada.

En la población general de los ee.uu., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos:

Datos en animales.

Se realizó un estudio de desarrollo embrionario y fetal en monos cynomolgus a los cuales se les administró ixekizumab. No se observaron malformaciones o toxicidad embriofetal en los fetos de monos gestantes a quienes se les administró ixekizumab semanalmente, mediante inyección subcutánea durante la organogénesis hasta el momento próximo al parto, en dosis de hasta 19 veces la mrhd (sobre una base de mg/kg de 50 mg/kg/semana). Ixekizumab atravesó la placenta en monos.

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo pre y posnatal, se administró en los monos cynomolgus gestantes dosis subcutáneas semanales de ixekizumab, hasta 19 veces la mrhd, desde el inicio de la organogénesis hasta el parto. Las muertes neonatales se presentaron en las crías de dos monos hembra, a los cuales se les administró ixekizumab hasta 1,9 veces la mrhd (sobre una base de mg/kg de 5 mg/kg/semana) y en las crías de dos monos hembra a los cuales se les administró ixekizumab hasta 19 veces la mrhd (sobre una base de mg/kg de 50 mg/kg/semana). Estas muertes neonatales se atribuyeron a partos prematuros, traumatismos o defectos congénitos. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. No se observaron efectos relacionados con ixekizumab en el desarrollo funcional o inmunológico de los lactantes, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

Lactancia

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay datos sobre la presencia de ixekizumab en la leche humana, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se detectó ixekizumab en la leche de monos cynomolgus lactantes. Los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la salud, deberían considerarse junto con la necesidad clínica de Taltz por parte de la madre, y así mismo, cualquier posible efecto adverso sobre el lactante a partir de la administración de Taltz o a partir de la afección subyacente materna.

Uso pediátrico

No se han evaluado la seguridad y eficacia de Taltz en pacientes pediátricos (niños menores de 18 años de edad).

Uso geriátrico

De los 4204 sujetos con psoriasis expuestos a Taltz, un total de 301 tenían 65 años o más, y 36 sujetos tenían 75 años o más. Aunque no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre sujetos mayores y menores, la cantidad de sujetos de 65 años y mayores no es suficiente para determinar si responden de manera diferente en comparación con sujetos más jóvenes.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDS11SEP2019 PTC V2.0 (17JAN20) allegado mediante radicado No. 20201017757
- Información para Prescribir versión CDS11SEP2019 PTC V2.0 (17JAN20) allegado mediante radicado No. 20201017757

Nuevas indicaciones

Psoriasis en placa:

Taltz está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica:

Taltz está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMES) de síntesis o agentes anti TNF alfa.

Espondiloartritis axial

Ixekizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial activa, que comprende:

Espondiloartritis axial radiográfica

Pacientes adultos con espondiloartritis axial radiográfica activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación / grupo etario:

Taltz se ha de utilizar bajo la dirección y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que Taltz está indicado.

Posología

Psoriasis en placas

La dosis recomendada es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, luego 80 mg cada 4 semanas.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas. Para pacientes con artritis psoriásica en coexistencia de psoriasis en placas, de moderada a grave, use el régimen de dosis para la psoriasis en placas. Taltz se puede administrar solo o en combinación con un medicamento convencional antirreumático modificador de la enfermedad (cDMARD por sus siglas en inglés) (por ejemplo, metotrexato).

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta inicial parcial, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuo más allá de las 20 semanas.

Espondiloartritis axial

Espondiloartritis axial radiográfica

La dosis recomendada es de 80 mg por inyección subcutánea cada 4 semanas.

Para los pacientes que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes al menos a 1 inhibidor de TNF, se puede considerar una dosis de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada es de 80 mg por inyección subcutánea cada 4 semanas.

En la espondiloartritis axial, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (cDMARD) (por ejemplo, sulfasalazina), corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y / o analgésicos pueden usarse durante el tratamiento con Taltz.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario un ajuste de la dosis.

La información en pacientes ≥ 75 años es escasa.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado Taltz en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Taltz en niños ni adolescentes de 6 a 18 años en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave. No se dispone de datos.

El uso de Taltz en niños menores de 6 años para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave no es relevante.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Taltz en niños ni adolescentes de 2 a menos de 18 años en el tratamiento de la artritis psoriásica (una categoría de artritis

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



idiopática juvenil). No se dispone de datos. El uso de Taltz en niños menores de 2 años para la indicación de artritis psoriásica no es relevante.

Forma de administración
Vía subcutánea.

Antes de la administración, inspeccione visualmente la jeringa prellenada para detectar partículas y decoloración. La jeringa prellenada no debe usarse si está descolorida o turbia, o si hay partículas extrañas presentes. Mantenga la jeringa prellenada lejos del calor directo o la luz.

Taltz se administra por inyección subcutánea. Los lugares de inyección se pueden alternar. En la medida de lo posible, se deben evitar como lugares de inyección las zonas de la piel que muestren signos de psoriasis. La solución/jeringa/inector (dispositivo) no se debe agitar.

Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar Taltz tras una formación adecuada en la técnica de inyección subcutánea. Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes. En el prospecto (inserto) se encuentran amplias instrucciones para la administración.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes

Infecciones activas clínicamente importantes (p.ej. tuberculosis activa)

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

El tratamiento con Taltz está asociado a un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña.

Taltz se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante. Si se desarrollan tales infecciones, hacer un seguimiento estrecho e interrumpir Taltz si el paciente no responde al tratamiento estándar o la infección llega a ser grave. No se debe continuar con Taltz hasta que la infección se resuelva.

Taltz no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (TB). Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Taltz en los pacientes con TB latente.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo algunos casos de anafilaxia, angioedema y urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Taltz e iniciar la terapia adecuada.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se han notificados casos de *novi* o exacerbaciones de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se debe tener precaución cuando se prescriba Taltz a pacientes con enfermedad

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Inmunizaciones

Taltz no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis, por lo que se considera esencialmente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Taltz en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Taltz en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistemáticamente tras la ingestión. Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en la leche de monos cynomolgus. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Taltz tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la inyección e infecciones del tracto respiratorio superior (con mayor frecuencia nasofaringitis).

Tabla de reacciones adversas

Las RAMs de los estudios clínicos y estudios poscomercialización (Tabla 13) se presentan según la clasificación de órganos de MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las RAMs se ordenan por frecuencia, con las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad. Además, las categorías de frecuencia para cada RAM se basan en los siguientes criterios: 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 ($< 1/10.000$).

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Un total de 8953 pacientes han sido tratados con Taltz durante estudios enmascarados y abiertos en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, y otras enfermedades autoinmunes. De éstos, 6343 pacientes se expusieron a Taltz durante al menos un año, lo que representa de forma acumulada una exposición de 19772 paciente-año.

En psoriasis en placas, los datos de los tres estudios de fase III controlados con placebo se agruparon para evaluar la seguridad de Taltz en comparación con placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 3.119 pacientes en total (de los cuales 1.161 pacientes recibieron 80 mg cada 4 semanas (Q4W), 1.167 pacientes recibieron 80 mg cada 2 semanas (Q2W) y 791 pacientes recibieron placebo).

En artritis psoriásica, los datos de dos estudios fase III controlados con placebo se agruparon para evaluar la seguridad de Taltz en comparación con placebo hasta 24 semanas después del inicio del tratamiento. Un total de 678 pacientes fueron evaluados (de los cuales 229 pacientes recibieron 80 mg cada 4 semanas (Q4W), 225 pacientes recibieron 80 mg cada 2 semanas (Q2W) y 224 pacientes recibieron placebo). El perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica tratados con Taltz es consistente con el perfil de seguridad de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

En la espondiloartritis axial (axSpA), Taltz se estudió en dos estudios controlados con placebo en espondiloartritis axial radiográfica y un estudio controlado con placebo en espondiloartritis axial no radiográfica. Se estudiaron un total de 868 pacientes (574 pacientes con Taltz y 294 con placebo). Un total de 291 pacientes en estos estudios recibieron Taltz 80 o 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 4 semanas (Q4W). En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis axial tratados con Taltz Q4W es consistente con el perfil de seguridad en pacientes con psoriasis en placas, con la excepción de la rinitis en axSpA radiográfica y la gripe y la conjuntivitis en axSpA no radiográfica que fueron todos frecuentes.

Lista de las reacciones adversas en los estudios clínicos^a y estudios post comercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior ^b
	Frecuentes	Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo) ^c
	Poco frecuentes	Gripe ⁱ , rinitis, candidiasis oral ^d , conjuntivitis ⁱ , celulitis ^e
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia ^g , trombocitopenia ^g
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia ^h

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria, erupción, eccema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección ^f

^a Estudios clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave expuestos a ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W o placebo hasta las 12 semanas de duración del tratamiento, o en pacientes con artritis psoriásica activa expuestos a ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W o placebo hasta las 24 semanas de duración del tratamiento; y espondiloartritis axial incluyendo espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica expuestas a ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W o placebo por hasta 16 semanas de duración del tratamiento.

^b Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior

^c El herpes simple (mucocutáneo) se define como eventos con los términos preferidos de herpes oral, herpes simple, herpes genital, dermatitis por herpes, y herpes simple genital

^d La candidiasis oral definida como eventos con los términos preferentemente utilizados candidiasis oral e infección fúngica oral

^e Celulitis incluye celulitis del oído externo y estafilocócica, y erisipela

^f En los estudios de psoriasis en placas, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en sujetos con un peso corporal <60 kg comparadas con el grupo con un peso corporal ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de artritis psoriásica, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo de pacientes con un peso corporal ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). El aumento de la frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección en los grupos Q2W y Q4W combinados no requirió un mayor número de interrupciones del tratamiento ni en los estudios de psoriasis en placas ni en los de artritis psoriásica

^g Basado en eventos adversos notificados

^h Basado en estudios post comercialización

ⁱ Las reacciones adversas de los estudios clínicos en pacientes tratados con ixekizumab en psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica fueron similares a excepción de la frecuencia de gripe (frecuente) y de conjuntivitis (frecuente) en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial no radiográfica, y rinitis (frecuente) en espondiloartritis axial radiográfica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

(De acuerdo a los datos de reacciones adversas de 4.204 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave [4.729,7 pacientes-años] y 1.117 pacientes con artritis psoriásica activa [1.050,6 pacientes- años] y 929 pacientes con espondiloartritis axial [1336.2 pacientes-años] que han recibido al menos una dosis de ixekizumab.)

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el sitio de la inyección más frecuentes fueron eritema y dolor. Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y no conllevaron a la interrupción de Taltz.



Infecciones

En el período controlado por placebo, de los estudios clínicos de fase III de psoriasis en placas, se notificaron infecciones en el 27.2 % de los sujetos tratados con Taltz hasta las 12 semanas en comparación con el 22.9 % de los sujetos tratados con placebo.

La mayoría de las infecciones se consideraron no graves y de intensidad leve a moderada, la mayoría no necesitó interrupción del tratamiento. Se produjeron infecciones graves en 13 (0,6 %) de los sujetos tratados con Taltz y en 3 (0,4 %) de los sujetos tratados con placebo. Las infecciones se notificaron durante todo el período del tratamiento en el 52.8% de los pacientes tratados con Taltz (46,9 por 100 paciente-año). En el 1,6 % de los pacientes tratados con Taltz (1,5 por 100 paciente-año) se notificaron infecciones graves.

Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos de artritis psoriásica fueron similares a las observadas en los estudios de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

Valoración en laboratorio de neutropenia y trombocitopenia.

En los estudios de psoriasis en placas, el 9% de los pacientes que recibieron Taltz desarrollaron neutropenia. En la mayoría de los casos, el recuento de neutrófilos en sangre fue ≥ 1.000 células/mm³.

Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o ser transitorios. El 0,1 % de los pacientes que recibieron Taltz, mostraron un recuento de neutrófilos < 1.000 células/mm³. En general, la neutropenia no necesitó la interrupción de Taltz. El 3% de los pacientes expuestos a Taltz pasaron de un valor de plaquetas normal en el nivel basal a un valor de plaquetas entre ≥ 75.000 células/mm³ a < 150.000 células/mm³. La trombocitopenia puede persistir, fluctuar o ser transitoria.

La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia en los estudios clínicos de artritis psoriásica es similar a la observada en los estudios de psoriasis en placas.

Inmunogenicidad

Aproximadamente el 9-17% de los pacientes con psoriasis en placas tratados con Taltz a la dosis terapéutica recomendada, desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y no asociados con reducción de la respuesta clínica de hasta 60 semanas de tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con Taltz tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados que se asociaron a concentraciones bajas de fármaco y a respuesta clínica reducida.

Aproximadamente el 11% de los pacientes tratados con Taltz con artritis psoriásica a la dosis terapéutica recomendada hasta 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y aproximadamente el 8% tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados. No se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y el impacto sobre la concentración o eficacia del fármaco.

Espondiloartritis axial: en pacientes con espondiloartritis axial radiográfica tratados con Taltz en el régimen de dosificación recomendado hasta 16 semanas, 10 pacientes (5,2%) desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos, y 3 pacientes (1,5%) tuvieron anticuerpos neutralizantes. En pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica tratados con Taltz en el régimen de dosificación recomendado durante hasta 52 semanas, 5 pacientes (8,9%) desarrollaron anticuerpos antifármaco, todos los cuales fueron a títulos bajos; ningún paciente tenía anticuerpos neutralizantes; y no se observó asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones:

En los estudios de psoriasis en placas no se ha evaluado la seguridad de Taltz en combinación con otros agentes inmunomoduladores o con fototerapia.

Sustratos de citocromo P450

Los resultados de un estudio de interacción farmacológica en pacientes con psoriasis de moderada a grave determinaron que la administración durante 12 semanas de ixekizumab con fármacos metabolizados por CYP3A4 (p. ej. midazolam), CYP2C9 (p. ej. warfarina), CYP2C19 (p. ej. omeprazol), CYP1A2 (p. ej. cafeína) o CYP2D6 (p. ej. dextrometorfano) no tiene impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de estos fármacos.

No se observó interacción cuando Taltz se administró de forma concomitante con metotrexato (MTX) y/o corticosteroides en pacientes con artritis psoriásica.

El aclaramiento farmacológico de ixekizumab no se vio afectado por la administración concomitante de corticosteroides orales, AINEs o cDMARD (p. ej. sulfasalazina y metotrexato) en pacientes con espondiloartritis axial.

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.

3.4.2.13. ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 20201020859
Fecha : 04/02/2020
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab Vedotin

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones: - Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo. - Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico. - Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de células madre (TACM). - Adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias: contraindicaciones: el uso combinado de bleomicina y Adcetris® por toxicidad pulmonar." advertencias y precauciones: aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP) casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes que reciben Adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar. Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas. Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado. Neuropatía periférica tanto sensorial como motora pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (≥ 1 semana) síndrome de lisis tumoral síndrome Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica complicaciones gastrointestinales tales como obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces fatales, han sido reportadas en pacientes tratados con Adcetris. Hepatotoxicidad: se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 8.0 allegado mediante radicado No. 20201020859
- Información para Prescribir versión CCDS 8.0 allegado mediante radicado No. 20201020859

Nuevas indicaciones:

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+, tras al menos, un tratamiento sistémico.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado

Adcetris® está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con Linfoma Periférico de Células T (LPCT) CD30+ previamente no tratado.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis

Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos.

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis.

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de pacientes con HL previamente no tratado.

Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

LPCT previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (ciclofosfamida [C], doxorubicina [H] y prednisona [P]; [CHP]) es de 1,8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas en 6 a 8 ciclos.

Se recomienda profilaxis primaria con soporte de un factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comienzan con la primera dosis.

Ver la información del producto de los agentes de quimioterapia que se administran en combinación con Adcetris® para el tratamiento de pacientes con LPCT sin tratamiento previo.

Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LACG Recidivante o Refractario

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LCCT

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con CTCL deben recibir hasta 16 ciclos.

General

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Los pacientes con r/r HL o sALCL que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Método de administración:

Dosificación en Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal y Hepática

Terapia de combinación

Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, donde la bilirrubina total es $> 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a menos que se deba al síndrome de Gilbert) o la aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) sea > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su elevación puede atribuirse razonablemente a la presencia de LH en el hígado.

Monoterapia

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años. Los datos disponibles actualmente se describen en farmacocinética y en estudios clínicos.

Pacientes ancianos

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las recomendaciones de dosificación para pacientes de 65 años o más son las mismas que para los adultos. Los datos actualmente disponibles se describen a continuación en efectos indeseables, farmacocinética y estudios clínicos.

Modificación y/o discontinuación de la dosis:

Modificación de dosis y/o discontinuación de dosis

Continúe el tratamiento mientras el beneficio para el paciente permanezca y tolere la terapia. Consultar a continuación las recomendaciones en caso de neuropatía periférica y neutropenia.

Neuropatía periférica

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, ver la Tabla 1 y Tabla 2 para obtener las recomendaciones apropiadas en caso de monoterapia y terapia de combinación, respectivamente.

Tabla 1: Recomendaciones de administración en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada con monoterapia

Gravedad de la neuropatía sensorial o motora periférica (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a ≤ grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interferencia con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a ≤ Grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a la parálisis)	Descontinuar el tratamiento

*Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) v3.0; consultar neuropatía: motora, neuropatía: sensorial, y dolor neuropático.

Tabla 2: Recomendaciones de dosificación para la neuropatía periférica sensorial o motora, nueva o exacerbante durante la terapia de combinación

Gravedad de la Neuropatía periférica sensorial o motora (Signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen	
	Terapia de combinación con AVD	Terapia de combinación con CHP

Grado 1 (parestesia y/o pérdida de los reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y régimen	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir la dosis a 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas	Neuropatía sensorial: continuar el tratamiento al mismo nivel de dosis Neuropatía motora: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interfiere con las actividades de la vida diaria))	Retirar el tratamiento con brentuximab vedotina hasta que la toxicidad regrese a ≤ grado 2, luego reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas. Considerar la modificación de la dosis de otros agentes neurotóxicos, según la información del producto	Neuropatía sensorial: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que incapacita o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a parálisis)	Descontinuar el tratamiento	Descontinuar el tratamiento

*Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03; consultar neuropatía: motora; neuropatía: sensorial y dolor neuropático

Neutropenia

Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta debe controlarse mediante aplazamientos de la dosis. Ver la Tablas 3 y 4 a continuación para obtener las recomendaciones de dosificación adecuadas en casos de monoterapia y politerapia, respectivamente.

Tabla 3: Recomendaciones de dosificación para neutropenia nueva o agravada

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y Síntomas [descripción abreviada de CTCAE ^{a)}])	Modificación del régimen de dosificación Monoterapia
---	---

Grado 1 (<LIN - 1500/mm ³ <LIN – 1,5 x 10 ⁹ /L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm ³ <1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /L)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 3 (<1000 - 500/mm ³ <1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /L) o Grado 4 (<500/mm ³ <0,5 x 10 ⁹ /L)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ Grado 2 o a la inicial y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y régimen ^b . Considerar el uso de G-CSF o GM-CSF en ciclos posteriores para pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad

^a Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), v3.0; consultar Neutrófilos/granulocitos

^b Los pacientes que desarrollan linfopenia Grado 3 o 4 pueden continuar el tratamiento del estudio sin interrupción.

Tabla 4: Recomendaciones de dosificación para Neutropenia nueva o agravada durante la terapia de combinación

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y síntomas [descripción abreviada de CTCAE ^a])	Modificación del régimen de dosificación
Grado 1 (<LIN - 1500/mm ³ , <LIN – 1,5 x 10 ⁹ /L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm ³ , <1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /L) Grado 3 (<1000 - 500/mm ³ , <1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /L) o Grado 4 (<500/mm ³ , <0,5 x 10 ⁹ /L)	Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que recibieron politerapia, comenzando con la primera dosis. Continuar con la misma dosis y régimen. <i>Administrar profilaxis con G-CSF para los ciclos posteriores en pacientes que no reciben profilaxis primaria con G-CSF.</i>

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad; NCI-CTCAE=Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer

Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03

Nuevas precauciones o advertencias:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La infección por virus JC (JCV) que produce leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte puede ocurrir en pacientes tratados con Adcetris®. Se ha notificado PML en pacientes que recibieron Adcetris® después de recibir múltiples regímenes de quimioterapia anteriores. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central que resulta de la reactivación de JCV latente y es a menudo mortal.

Los signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran pueden ser sugestivos de LMP. La dosificación de Adcetris® debe realizarse para cualquier caso sospechoso de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye la consulta de



neurología, imágenes de resonancia magnética cerebral con realce de gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo en búsqueda de ADN de JCV mediante reacción en cadena de la polimerasa o biopsia cerebral en búsqueda de evidencia de JCV. La dosificación de Adcetris® debe interrumpirse permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.

El médico debe estar particularmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).

Toxicidad Pulmonar

Se han notificado casos de toxicidad pulmonar, incluida neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), algunos con desenlaces mortales, en pacientes que reciben Adcetris®. Aunque no se ha establecido una asociación causal con Adcetris®, no se puede descartar el riesgo de toxicidad pulmonar. En caso de síntomas pulmonares nuevos o que empeoren (p. ej., tos, disnea), debe realizarse una evaluación diagnóstica inmediata y los pacientes deben recibir el tratamiento adecuado. Considere retener la dosificación de Adcetris® durante la evaluación y hasta la mejora de los síntomas.

Infecciones graves e infecciones oportunistas

Se han notificado infecciones serias y oportunistas como neumonía, bacteriemia y sepsis/choque séptico (incluidos los desenlaces mortales) en pacientes tratados con Adcetris®. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento en cuanto a la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o virales.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión pueden ocurrir con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir la infusión y se debe instituir el manejo médico adecuado. Los pacientes que han experimentado una reacción anterior relacionada con la infusión deben ser premedicados para las infusiones posteriores. La premedicación puede incluir paracetamol (acetaminofén), un antihistamínico y un corticosteroide.

Se ha reportado anafilaxia con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si ocurre anafilaxia, discontinuar inmediatamente la administración de Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada. Existen datos limitados con el retratamiento de pacientes que han experimentado una reacción anafiláctica con Adcetris®.

Neuropatía periférica

Adcetris® puede causar neuropatía periférica, tanto sensorial como motora. La neuropatía periférica inducida por Adcetris® es típicamente acumulativa y generalmente reversible. En ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron resolución o mejoría de algunos de sus síntomas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de neuropatía, tales como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o agravada pueden requerir un retraso y un cambio en la dosis de Adcetris® o la discontinuación de su uso. El aplazamiento de la dosis o una reducción subsiguiente o discontinuación de Adcetris® parecieron mitigar la neuropatía.

Toxicidad Hematológica

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede presentar anemia de grado 3 o grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada (≥ 1 semana) con Adcetris®. Se ha notificado neutropenia febril en el tratamiento con Adcetris®. Se deben monitorear los recuentos sanguíneos totales antes de la administración de cada dosis de Adcetris®. Se debe vigilar de cerca la aparición de fiebre en los pacientes. Si se desarrolla neutropenia Grado 3 o 4, manéjese según se requiera mediante modificación o discontinuación de la dosis. En el tratamiento de pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo o LPCT sin tratamiento previo, se recomienda la profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que inician la primera dosis.

Hiperglucemia

La hiperglucemia se ha notificado en los ensayos clínicos con Adcetris® y se presenta con una mayor frecuencia en pacientes con diabetes o un índice de masa corporal elevado. Si se desarrolla hiperglucemia, controlar la glucemia del paciente y administrar tratamiento antidiabético, según corresponda.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con Adcetris®. Los pacientes con tumores de rápida proliferación y alta carga tumoral están en riesgo de síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar las medidas apropiadas.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) han sido reportados con Adcetris®. Se han reportado desenlaces mortales. Si ocurre SJS o TEN, discontinuar Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada.

Complicaciones Gastrointestinales

Se han notificado complicaciones gastrointestinales (GI), incluida la obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces mortales, en pacientes tratados con Adcetris®. Se reportaron algunos casos de perforaciones gastrointestinales en pacientes con afectación gastrointestinal del linfoma subyacente. En el caso de síntomas gastrointestinales nuevos o de empeoramiento de los mismos, realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en forma de elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) con Adcetris®. También se han producido casos graves de hepatotoxicidad, incluidos desenlaces mortales. Las enfermedades hepáticas, comorbilidades y los medicamentos concomitantes preexistentes también pueden aumentar el riesgo. La función hepática debe ser monitoreada rutinariamente en pacientes que reciben Adcetris®. Los pacientes que experimentan hepatotoxicidad pueden requerir un retraso, cambio en la dosis o discontinuación de Adcetris®.

Uso durante el embarazo

Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Nuevas reacciones adversas:

Monoterapia

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en 482 pacientes en los estudios de LH, sALCL y CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006,

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: neuropatía sensorial periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores y neutropenia.

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al medicamento en el 12 % de los pacientes. La frecuencia de reacciones adversas graves únicas al medicamento fue $\leq 1\%$.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados nuevamente con Adcetris® (SGN35-006) fueron consistentes con los observados en los estudios fundamentales combinados de fase 2, con la excepción de la neuropatía motora periférica, que presentó una mayor incidencia (28 % vs 9 % En los estudios fundamentales de fase 2) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios fundamentales combinados de fase 2.

Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia que se administran en combinación con Adcetris® (doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina [AVD]; o ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona [CHP]) para el tratamiento de pacientes con LH sin tratamiento previo, o LPCT sin tratamiento previo, respectivamente), consultar la información del producto.

En los estudios de Adcetris® como politerapia en 662 pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo (C25003) y en 223 pacientes con LPCT sin tratamiento previo (SGN35-014), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: neutropenia, neuropatía sensorial periférica, náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, fatiga, pirexia, alopecia, anemia y disminución de peso.

En los estudios de Adcetris® como politerapia se presentaron reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en 34 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia febril (15 %), pirexia (5 %), neutropenia (3 %), neumonía (2 %) y sepsis (2 %).

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Las reacciones adversas de Adcetris® se enuncian según la Clase de Órganos y Sistemas y Término Preferente del MedDRA (consultar la Tabla 5). Dentro de cada Clase de Órganos y Sistemas, las reacciones adversas aparecen en categorías de frecuencia de: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3. Reacciones adversas de Adcetris®

Clase de órganos y sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (politerapia)
Trastornos de Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infecciones *, Infección de las vías respiratorias superiores	Infecciones *, Infección de las vías respiratorias superiores
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Neutropenia	Neutropenia* ¹²² , anemia, neutropenia febril
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuentes	Neutropenia febril	
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Muy frecuentes		Disminución del apetito

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Frecuentes	Hiperglucemia ¹²³	Hiperglucemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora ^{*124} , mareos
Frecuentes	Mareos	
Poco frecuentes	Polineuropatía desmielinizante	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Tos, disnea	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, <u>estomatitis</u> , dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares		
<u>Frecuentes:</u>	<u>Alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentada</u>	<u>Aspartato aminotransferasa (AST) aumentada, alanina aminotransferasa (ALT) aumentada</u>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Erupción *, prurito	Alopecia, sarpullido ^{*125}
Frecuentes	Alopecia	Prurito
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Artralgia, mialgia	Dolor en los huesos, artralgia, <u>mialgia</u> , dolor de espalda
Frecuentes	Dolor de espalda	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		
Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión *	Fatiga, pirexia
Frecuentes	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la infusión ^{*126} , escalofríos
Exploraciones Complementarias		
Muy frecuentes	Peso disminuido	Peso disminuido
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes		Insomnio

* Representa la agrupación de términos preferentes

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris® y se describen en detalle en la sección.



- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluidos desenlaces mortales)
- Toxicidad pulmonar (incluidos desenlaces mortales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluidos desenlaces mortales)
- Reacciones relacionadas con la infusión, incluida anafilaxia
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas, incluida neutropenia febril
- Hiperglucemia
- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluidos desenlaces mortales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluidos desenlaces mortales)
- Hepatotoxicidad (incluidos desenlaces mortales)

También se ha reportado pancreatitis aguda (incluidos desenlaces mortales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considerar el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

Descontinuaciones

Monoterapia

Eventos adversos condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 24 % de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes discontinuaron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a neutropenia.

Terapia de combinación

En los estudios de Adcetris® en politerapia, los eventos adversos llevaron a la discontinuación de uno o varios medicamentos del estudio en el 10 % de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación de la administración de uno o más medicamentos del estudio en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial (5 %).

Modificaciones de la dosis

Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos de la dosis en 14 % de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia.

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en 17 % de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en 15 % de los pacientes.

Terapia de combinación

En los estudios de Adcetris® en politerapia, la neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos de la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 19 % y 7 % de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento de los pacientes requirió una reducción en la dosis de uno o más medicamentos del estudio para neutropenia y neutropenia febril, respectivamente.

En los estudios de Adcetris® en politerapia, la neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 1 % de los pacientes.¹⁴⁴ La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 17 % de los pacientes.



Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes se sometieron a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en relación con los pacientes cuyos resultados de los análisis arrojaron resultados positivos o negativos de forma transitoria.

La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris®.

Nuevas interacciones:

Inhibidores, inductores y sustratos de CYP3A4

La coadministración de Adcetris® con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4 y P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®; sin embargo, se observó un aumento moderado en la exposición al MMAE. Los pacientes que reciben inhibidores fuertes de CYP3A4 e inhibidores de P-gp de forma concomitante con Adcetris®, deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

La coadministración de Adcetris® con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, no alteró la exposición a Adcetris®; sin embargo, se observó una reducción moderada de la exposición al MMAE. No se espera que la coadministración de Adcetris® con inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o la eficacia.

La coadministración de midazolam, un sustrato de CYP3A4, con Adcetris®, no alteró el metabolismo del midazolam; por lo tanto, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los medicamentos que metabolizan las enzimas CYP3A4.

Doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina

Las características farmacocinéticas en suero y plasma de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris® en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina fueron similares a las de la monoterapia.

La administración concomitante de Adcetris® no afectó la exposición plasmática de doxorrubicina, vinblastina o dacarbacina.

Ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona

Las características farmacocinéticas séricas y plasmáticas de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris® en combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona fueron similares a las de la monoterapia.

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.

3.4.2.14. FABRAZYME 5 mg

Expediente : 19951125
Radicado : 20201024709
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada vial contiene 5mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardíaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas por las reacciones a la infusión (véase advertencias: reacciones asociadas con la infusión). Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardíaca.

Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme (véase reacciones adversas: inmunogenia).

Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE (véase precauciones: pruebas de laboratorio), y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos ige específicos contra fabrazyme (véase estudios clínicos). De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente El tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

Advertencias

Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme (véase reacciones adversas). Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia,

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión local 02 Revisión Enero 2020 allegado bajo radicado No. 20201024709
- Información para Prescribir allegado bajo radicado No. 20201024709

Nuevas indicaciones:

El uso de Fabrazyme (Agalsidasa beta) está indicado en pacientes con inicio temprano de la enfermedad de Fabry. Para pacientes con enfermedad de Fabry de inicio tardío con signos iniciales de afectación renal, cardíaca o cerebral.

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.

3.4.2.15. FABRAZYME 35 mg

Expediente : 19951126
Radicado : 20201024697
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene 35mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardíaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por las reacciones a la infusión (véase advertencias: reacciones asociadas con la infusión). Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardíaca.

Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme (véase reacciones adversas: inmunogenia).

Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE (véase precauciones: pruebas de laboratorio), y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos ige específicos contra Fabrazyme (véase estudios clínicos). De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente El tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que

Se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

Información para los pacientes

Deberá informarse a los pacientes que se ha creado un registro para conocer mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en la población general y en las mujeres (véase precauciones: efectos en las mujeres), así como también, para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento crónico conevaluar los efectos del tratamiento crónico con Fabrazyme. El registro vigilará también el efecto de Fabrazyme sobre las mujeres embarazadas y su descendencia, y determinará si Fabrazyme se excreta en La leche materna. Se deberá instar a los pacientes a participar y se les deberá recordar que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo.

Advertencias

Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme (véase reacciones adversas). Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión local 02 Revisión Enero 2020 allegado bajo radicado No. 20201024697
- Información para Prescribir allegado bajo radicado No. 20201024697

Nuevas indicaciones:

El uso de Fabrazyme (Agalsidasa beta) está indicado en pacientes con inicio temprano de la enfermedad de Fabry. Para pacientes con enfermedad de Fabry de inicio tardío con signos iniciales de afectación renal, cardíaca o cerebral.

Fabrazyme disminuye la acumulación de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio de los capilares renales y en algunos otros tipos celulares.

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. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. OMNITROPE SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg / 1,5ml

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.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 hepátisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismos múltiples por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y advertencias:

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,

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneal benigna y, si es apropiado, el tratamiento con la hormona de crecimiento debe ser discontinuado. En el momento actual, las evidencias son insuficientes para hacer recomendaciones específicas sobre la continuación del tratamiento de hormonas de crecimiento en pacientes con hipotensión intracraneal resuelta. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que la re-institución de la terapia es frecuentemente posible sin recurrencia de la hipertensión intracraneal. Si se retoma el tratamiento con hormona de crecimiento, se debe proceder al monitoreo cuidadoso de la hipertensión intracraneal. Función tiroidea durante el tratamiento con Omnitrope®, se ha observado una conversión mejorada de T4 a T3 que puede resultar en una reducción en la concentración de T4 sérica y un aumento en la concentración de T3 sérica. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los rangos de referencia para sujetos sanos. Los efectos de Omnitrope® en los niveles de hormona tiroidea pueden tener relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes el hipotiroidismo teóricamente se pueda desarrollar.

En contraste, en pacientes que reciben terapia de remplazo con tiroxina, se puede presentar hipertiroidismo leve. Es, por este motivo, particularmente recomendable hacer pruebas de función tiroidea tras el inicio del tratamiento con Omnitrope® y tras los ajustes de dosis. Según algunos reportes, Omnitrope® reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por aumentar la depuración hepática. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia de remplazo de corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar la terapia de Omnitrope® en la deficiencia de la hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad. En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población general. Los pacientes que presenten cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculo-esquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
Poco común: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Poco comunes: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección\$
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatotropina, 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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.

† 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 clinicos 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

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 sugiere que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos 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 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.

3.6.2 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: (Del Documento)
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: (Del Documento)
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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (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,

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 antivíricos, 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 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)

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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 y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.8, por cuanto no allegó el plan de gestión de riesgos para el producto de la referencia, pese a la obligatoriedad establecida mediante Decreto 1782 de 2014 de presentar planes de gestión de riesgos para productos biológicos, tanto para solicitudes nuevas como para renovaciones, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda negar el producto de la referencia.

3.6.3 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)

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 05 de 2020 SEMNINB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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
Trastornos del sistema inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento ^a
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente	Hipocalcemia ^{a, b}
	Frecuente	Hipofosfatemia
	No frecuente	Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes del hueso ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Raro	Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con esqueletos en crecimiento ^b
	Muy frecuente	Disnea
	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético ^a

Clase de sistema de órganos según MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Osteonecrosis mandibular (ONJ) ^{a,b} Fractura femoral atípica (FFA) ^b
	No frecuente	
	Raro	Fracturas vertebrales múltiples después de la discontinuación del tratamiento ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia
	No frecuente	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

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 SEMNNIMB de 2019, 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 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.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNINIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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
Trastornos del sistema inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento ^a
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente	Hipocalcemia ^{a, b}
	Frecuente	Hipofosfatemia
	No frecuente	Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes del hueso ^b
	Raro	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	Dolor musculoesquelético ^a
	Frecuente	Osteonecrosis mandibular (ONJ) ^{a, b}
	No frecuente	Fractura femoral atípica (FFA) ^b
	Raro	Fracturas vertebrales múltiples después de la discontinuación del tratamiento ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia
	No frecuente	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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N10

De acuerdo a la información allegada, relacionada con la versión 9 del PGR de XGEVA, la Sala considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por último, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 5, de agosto de 2019 e información para prescribir versión 5, de agosto de 2019 allegados mediante radicado No. 20191227627.

De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.4. 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

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.

Hiperglucemia: Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia severa. Una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en los pacientes que necesitan insulina puede llevar a hiperglucemias y potencialmente a una cetoacidosis diabética. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones pueden conducir a hiperglucemia, causando por lo tanto un aumento en los requerimientos de insulina. Normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un período de horas o días. Incluyen sed, aumento en la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, resequedad y enrojecimiento de la piel, resequedad de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en la boca. En la diabetes mellitus tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente conducen a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 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.

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 y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 SEMNNIMB de 2019, 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 ml de solución contiene Insulina Degludec 100 UI

Forma farmacéutica:

Solución para inyección en pluma pre-llenada

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:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Hiperoglucemia: Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperoglucemia severa. Una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en los pacientes que necesitan insulina puede llevar a hiperoglucemias y potencialmente a una cetoacidosis diabética. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones pueden conducir a hiperoglucemia, causando por lo tanto un aumento en los requerimientos de insulina. Normalmente, los primeros síntomas de hiperoglucemia se desarrollan gradualmente durante un período de horas o días. Incluyen sed, aumento en la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, resequedad y enrojecimiento de la piel, resequedad de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en la boca. En la diabetes mellitus tipo 1, los eventos hiperoglucémicos 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 hiperoglucemia 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden disminuir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir el requerimiento de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos (PGR), versión 8.1 del producto TRESIBA.

Por último, la Sala recomienda aprobar e inserto profesional, inserto para pacientes e información para prescribir allegados mediante radicado No. 20191077871.

3.6.5. 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

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 descontinuada 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

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.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, 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 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.**

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Norma Farmacológica: 9.1.8.0.N10

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos PGR versión 6.0 del producto Ovidrel.

Por último, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión basada en SCSi 34/05 e IFU (Instrucciones de uso) Código GRA2017-745-LABEL (Ovidrel pen 1.0 – IFU update)

3.6.6. GAZYVA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 1000 mg/40 mL

Expediente : 20065694
Radicado : 20191106031 / 20201007210
Fecha : 16/01/2020
Interesado : Roche

Composición: Cada vial de 40 mL contiene 1000 mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

GAZYVA en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Linfoma folicular

GAZYVA en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rituximab o con un régimen que contuviera rituximab, o después del mismo.

GAZYVA en combinación con quimioterapia, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadio III o IV, o enfermedad voluminosa en estadio II (definida como diámetro tumoral mayor o igual que 7 centímetros) ECOG 0-1 que no hayan sido tratados previamente.

Contraindicaciones:

GAZYVA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IgE) al obinutuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Generales

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibían GAZYVA fueron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) que ocurrieron predominantemente durante la infusión de los 1000 mg iniciales.

En los pacientes con LLC en los que se aplicaron las medidas combinadas para la prevención de las RRI (corticosteroide adecuado, analgésico/antihistamínico por vía oral, omisión de la medicación antihipertensora) se observó una incidencia reducida de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grado 3-4 (que se basaron en un número

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación. Se deben adoptar medidas de mitigación para reducir las RRI. La incidencia y la intensidad de los síntomas relacionados con la infusión disminuyeron sustancialmente después de infundir los 1000 mg iniciales; la mayoría de los pacientes no presentaron RRI durante las administraciones posteriores de GAZYVA.

En la mayoría de los pacientes, independientemente de la indicación, las RRI fueron de leves a moderadas y pudieron tratarse reduciendo la velocidad de infusión o suspendiendo temporalmente la primera infusión; no obstante, también se han notificado casos de RRI graves y potencialmente mortales que requirieron tratamiento sintomático. Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones alérgicas mediadas por IgE (por ejemplo: anafilaxia). Los pacientes con una carga tumoral elevada o con una cifra elevada de linfocitos circulantes en la LLC ($>25 \times 10^9/l$) pueden tener un riesgo elevado de sufrir RRI graves; en la tabla 4 (Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión) se indica cómo tratar las RRI según el grado de la reacción.

Los pacientes no deben recibir más infusiones de GAZYVA si sufren:

- ☐ síntomas respiratorios agudos potencialmente mortales,
- ☐ una RRI de grado 4 (es decir, potencialmente mortal) o
- ☐ un segundo episodio de una RRI de grado 3 (prolongada o recidivante) (tras reanudar la primera infusión o durante una infusión posterior).

Durante toda la infusión y el periodo posterior a ella, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con afecciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Durante las infusiones I.V. de GAZYVA los pacientes pueden presentar hipotensión arterial, por lo que se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión, durante cada infusión de GAZYVA y en la primera hora después de concluir la administración. Si el paciente presenta un riesgo agudo de crisis hipertensiva, habrán de sopesarse los beneficios y los riesgos de suspender temporalmente la medicación antihipertensora.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de inicio inmediato (por ejemplo, anafilaxia) y de inicio tardío (por ejemplo, enfermedad del suero) en pacientes tratados con GAZYVA. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante o después de una infusión (por ejemplo: síntomas que suelen ocurrir tras una exposición anterior y muy raras veces con la primera infusión), se detendrá la infusión y se suspenderá el tratamiento definitivamente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida no deben recibir tratamiento con GAZYVA. Clínicamente, la hipersensibilidad puede ser difícil de diferenciar de las reacciones relacionadas con la infusión.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) con GAZYVA. Los pacientes a los que se considera en riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral —por ejemplo: los pacientes con una gran carga tumoral o una cifra de linfocitos circulantes alta ($>25 \times 10^9/l$) o insuficiencia renal (CICr <70 ml/min) o cualquier combinación de estas condiciones— deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y la administración de uricostáticos (por ejemplo: alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (por ejemplo: rasburicasa), antes de comenzar la infusión de GAZYVA, tal como se describe en el apartado 2.2 Posología y forma de administración. Durante los primeros días del tratamiento se vigilará estrechamente a todos los pacientes

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a los que se considere en riesgo, centrándose especialmente en la función renal y en los valores de potasio y de ácido úrico. Se debe seguir cualquier guía adicional conforme a las prácticas habituales. Para tratar el síndrome de lisis tumoral, es preciso corregir las alteraciones electrolíticas, controlar la función renal y el balance hídrico, así como administrar tratamiento complementario, incluida la diálisis, tal como se ha indicado.

Neutropenia

Se han descrito casos de neutropenia grave y potencialmente mortal, incluida la neutropenia febril, durante el tratamiento con GAZYVA. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que presenten neutropenia, realizando análisis regularmente hasta que se resuelva. Si fuera necesario administrar tratamiento, se hará de acuerdo con las pautas locales, y se planteará la conveniencia de administrar factores estimulantes de las colonias de granulocitos. Si hay signos de infección concomitante, se instaurará el tratamiento que proceda. También pueden darse casos de neutropenia de inicio tardío (que tuvieron lugar 28 días después de finalizar el tratamiento) o neutropenia prolongada (que persistieron más de 28 días después de haber finalizado o suspendido el tratamiento).

Trombocitopenia

Durante el tratamiento con GAZYVA se han observado casos de trombocitopenia grave y potencialmente mortal, incluida la trombocitopenia aguda (que tuvieron lugar en un plazo de 24 horas después de la infusión). También se han descrito eventos hemorrágicos mortales en el ciclo 1 en pacientes tratados con GAZYVA. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los episodios hemorrágicos.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar la trombocitopenia, en especial durante el primer ciclo; se realizarán regularmente análisis hasta que el episodio se resuelva, y se planteará la conveniencia de retrasar la administración de la dosis en caso de trombocitopenia grave o potencialmente mortal. Se deja a discreción del médico responsable la decisión de transfundir hemoderivados (es decir, plaquetas) conforme a las prácticas del centro. También se debe tener en cuenta, sobre todo durante el primer ciclo, el uso de cualquier medicamento administrado concomitantemente que pueda empeorar los eventos relacionados con la trombocitopenia, como los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes.

Empeoramiento de las afecciones cardíacas preexistentes

En pacientes con cardiopatías, se han registrado casos de arritmias (como la fibrilación auricular y la taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca al ser tratados con GAZYVA. Estos eventos pueden formar parte de una RRI y a veces son mortales, por lo que se vigilará estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Además, se debe hidratar con cuidado a estos pacientes para evitar una posible hipervolemia.

Infecciones

GAZYVA no debe administrarse si existe una infección activa, y se procederá con cautela al plantear la posibilidad de usarlo en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas. Pueden producirse graves infecciones bacterianas, fúngicas o víricas (en este último caso, de nueva aparición o reactivaciones) durante el tratamiento con GAZYVA y después de concluirlo. Se han notificado casos de infecciones mortales.

En los estudios en pacientes con linfoma folicular, se observó una incidencia elevada de infecciones en todas las fases de dichos estudios, incluido el seguimiento; la mayor incidencia se observó durante el mantenimiento. En la fase de seguimiento, las infecciones

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de grado 3-5 se observaron más en los pacientes que recibieron GAZYVA más bendamustina en la fase de inducción.

Reactivación de la hepatitis B

En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, incluido GAZYVA, puede producirse la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en ocasiones da lugar a una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con GAZYVA, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados, según las pautas locales. No se debe tratar con GAZYVA a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con GAZYVA. Se planteará el diagnóstico de LMP en cualquier paciente que presente nuevas manifestaciones neurológicas o cambios de las manifestaciones neurológicas preexistentes. Los síntomas de LMP son inespecíficos y pueden variar dependiendo de la región del encéfalo afectada. Son comunes los síntomas motores, con signos de afectación corticoespinal (por ejemplo: debilidad muscular, parálisis y trastornos sensitivos), las anomalías sensitivas, los síntomas cerebelosos y los defectos del campo visual. Pueden producirse algunos signos y síntomas considerados como «corticales» (por ejemplo, afasia o desorientación visuoespacial). La evaluación de la LMP comprende, entre otras medidas, la consulta con un neurólogo, una exploración mediante resonancia magnética nuclear (RMN) encefálica y una punción lumbar (análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar el ADN del virus JC). Se interrumpirá el tratamiento con GAZYVA durante la investigación de una posible LMP, y se suspenderá definitivamente si se confirma el diagnóstico. También se debe plantear la suspensión o la reducción de la dosis de cualquier quimioterapia o tratamiento inmunosupresor administrados concomitantemente. Se remitirá al paciente a un neurólogo para que éste evalúe y trate la LMP.

Vacunación

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos o atenuados después del tratamiento con GAZYVA, y no se recomienda utilizar vacunas de virus vivos durante el tratamiento hasta que no se haya normalizado la cifra de linfocitos B.

Exposición intrauterina a GAZYVA y vacunación de los lactantes con vacunas elaboradas con virus vivos:

Dada la posibilidad de depleción de los linfocitos B en lactantes cuyas madres han estado expuestas a GAZYVA durante el embarazo, se debe consultar con el médico del niño respecto a la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos y el momento de aplicarlas. Se debe plantear la posibilidad de retrasar la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos de los lactantes cuyas madres hayan estado expuestas a GAZYVA durante el embarazo hasta que la cifra de linfocitos B de los lactantes se encuentre dentro del intervalo normal.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de GAZYVA 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 los síntomas.

Pruebas de laboratorio

Ver Advertencias y precauciones generales.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Se llevaron a cabo ensayos clínicos en pacientes con diversas neoplasias hemáticas (por ejemplo, LLC y LNH de baja malignidad) y a los que se había tratado con GAZYVA, predominantemente en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP, clorambucilo o bendamustina). En este apartado, se presenta el perfil de seguridad observado en la población de los ensayos clínicos de aproximadamente 4900 pacientes.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- ☐ Reacciones relacionadas con la infusión, que son más frecuentes en los pacientes con LLC
- ☐ Síndrome de lisis tumoral, que es más frecuente en los pacientes con una masa tumoral elevada, una cifra de linfocitos circulantes alta o insuficiencia renal
- ☐ Trombocitopenia, que puede ser mortal en el ciclo 1

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los diversos ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con GAZYVA fueron las de reacciones relacionadas con la infusión, neutropenia, diarrea, estreñimiento y tos. En la tabla 5 se enumeran las reacciones adversas asociadas al uso de GAZYVA en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia en múltiples indicaciones. Las reacciones adversas enumeradas en esta tabla se encuentran en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\% - < 10\%$) e infrecuentes ($\geq 0,1\% - < 1\%$). Las reacciones adversas se agregan a la categoría apropiada de la tabla siguiente según la incidencia máxima observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de categorías MedDRA (clase de órgano o sistema afectado)

Tabla 5 Reacciones adversas

Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacciones relacionadas con la infusión [†]	21,2 [47]	71,6 [81]	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	46,8 [81]	50,7 [81]	Muy frecuente
Trombocitopenia	11,2 [47]	15,4 [47]	Muy frecuente
Anemia	7,2 [64]	12,4 [47]	Muy frecuente
Leucopenia	8,7 [81]	12,5 [81]	Muy Frecuente
Dolor en un ganglio linfático	0	2,1 [64]	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias altas	2,1 [64]	22,1 [81]	Muy frecuente
Sinusitis	1,0 [64]	11,9 [64]	Muy frecuente
Herpes zóster	1,6 [81]	11,0 [81]	Muy frecuente
Neumonía	5,4 [81]	10,9 [81]	Muy frecuente
Infección urinaria	3,1 [64]	10,9 [81]	Muy frecuente
Rinitis	<1 [81]	8,3 [81]	Frecuente
Rinofaringitis	<1 [16]	8,8 [64]	Frecuente
Faringitis	0	4,3 [81]	Frecuente
Herpes bucal	<1 [81]	6,3 [81]	Frecuente
Gripe	<1 [81]	5,2 [81]	Frecuente
Infección pulmonar	1,4 [81]	3,1 [64]	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	2,4 [81]	20,3 [81]	Muy frecuente
Astenia	1,0 [64]	11,3 [64]	Muy frecuente
Dolor torácico	<1 [81]	4,6 [64]	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	<1 [81]	30,8 [81]	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	<1 [64]	9,6 [81]	Frecuente
Congestión nasal	0	7,2 [64]	Frecuente
Rinorrea	0	4,1 [64]	Frecuente

Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 % [Referencia]	Todos los grados % [Referencia]	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	1,0 [84]	7,2 [84]	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	1,8 [18]	4,2 [18]	Frecuente
Hiperuricemia	<1 [84, 81]	3,7 [81]	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	<1 [18, 47]	15,9 [81]	Muy frecuente
Dolor de espalda	<1 [81]	13,5 [81]	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	1,0 [84]	8,8 [84]	Frecuente
Dolor óseo	<1 [81]	5,3 [81]	Frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	<1 [18, 47]	2,5 [47]	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	<1 [81]	14,3 [81]	Muy frecuente
Ansiedad	<1 [81]	6,2 [81]	Frecuente
Depresión	<1 [81]	4,7 [81]	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disuria	<1 [84]	2,7[81]	Frecuente
Incontinencia urinaria	<1 [84]	2,8 [84]	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	1,7 [47]	6,2 [81]	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Cifra disminuida de neutrófilos	2,1 [47]	2,1 [47]	Frecuente
Peso aumentado	0	2,1 [47]	Frecuente
Cifra disminuida de leucocitos	2,1 [47]	2,1 [47]	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Insuficiencia cardíaca	1,2 [47]	2,1 [84]	Frecuente
Fibrilación auricular	1,1 [81]	2,8 [81]	Frecuente
Trastornos oculares			
Hiperemia ocular	0	2,1 [84]	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas de la piel	1,2 [47]	2,1 [47]	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	<1 [81]	32,4 [81]	Muy frecuente
Diarrea	2,5 [47]	28,4 [81]	Muy frecuente
Dispepsia	0	8,8 [81]	Frecuente
Colitis	1,0 [84]	2,1 [84]	Frecuente
Hemorroides	<1 [81]	2,3 [8]	Frecuente

Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 % [Referencia]	Todos los grados % [Referencia]	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	0	12,6 [81]	Muy frecuente
Prurito	<1 [81]	10,6 [81]	Muy frecuente
Sudores nocturnos	<1 [81]	4,3 [81]	Frecuente
Eccema	0	2,6 [84]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	<1 [81]	16,8 [81]	Muy frecuente

‡ Definido como cualquier evento adverso que se produjera durante la infusión o en las 24 horas siguientes

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Los síntomas asociados a RRI que se notificaron con mayor frecuencia (≥5 %) fueron: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos, fatiga, escalofríos, pirexia, hipotensión arterial, rubefacción, hipertensión arterial, taquicardia, disnea y malestar torácico. También se han notificado casos de síntomas respiratorios, como broncoespasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancias, edema laríngeo, y de síntomas cardíacos, como la fibrilación auricular.

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de RRI fue del 65 % en la infusión de los 1000 mg iniciales de GAZYVA (20 % de los pacientes sufrieron RRI de grado 3-4). En general, el 7% de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la retirada de GAZYVA. La incidencia de RRI con las infusiones posteriores fue del 3 % con la segunda dosis de 1000 mg y del 1 % posteriormente. No se notificaron RRI de grado 3-5 después de las infusiones de los 1000 mg iniciales del ciclo 1.

En los pacientes en los que se aplicaron las medidas recomendadas para la prevención de las RRI, se observó una disminución de la incidencia de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grado 3-4 (que se basan en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación.

Linfoma no Hodgkiniano

En el ciclo 1, la incidencia global de RRI fue mayor en los pacientes que recibieron GAZYVA más quimioterapia que en los pacientes del grupo de comparación. En los pacientes que recibieron GAZYVA más quimioterapia, la mayor incidencia de RRI se registró el día 1, y disminuyó gradualmente en las infusiones posteriores.

Esta tendencia decreciente se mantuvo durante el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA solo. En total, el 3 % de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la suspensión del tratamiento con GAZYVA.

Neutropenia e infecciones:

Leucemia linfocítica crónica



La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo de GAZYVA más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo; la neutropenia remitió espontáneamente o con la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y del 37 % en el grupo de rituximab más clorambucilo (se registraron eventos de grado 3-5 en el 12 % y 14 %, respectivamente, y los eventos mortales se registraron en <1 % en ambos grupos de tratamiento).

También se notificaron casos de neutropenia prolongada (2 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y 4 % en el grupo de rituximab más clorambucilo) y de neutropenia de inicio tardío (16 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y 12 % en el grupo de rituximab más clorambucilo).

Linfoma no Hodgkiniano

En el grupo de GAZYVA más quimioterapia, la incidencia de neutropenia fue mayor que en el grupo de comparación, con un riesgo elevado durante el periodo de inducción. La incidencia de neutropenia prolongada y de neutropenia de inicio tardío en el grupo de GAZYVA más quimioterapia fue del 3 % y del 7 %, respectivamente. La incidencia de infección fue del 78 % en el grupo de GAZYVA más quimioterapia (los eventos de grado 3-5 se registraron en el 22 % y los eventos mortales en el 3 % de los pacientes). En los pacientes que recibieron profilaxis con factores estimulantes de las colonias de granulocitos la incidencia de infecciones de grado 3-5 fue menor.

Trombocitopenia y eventos hemorrágicos:

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el grupo de GAZYVA más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo, especialmente durante el primer ciclo. El 4 % de los pacientes tratados con GAZYVA más clorambucilo sufrieron una trombocitopenia aguda (que tuvo lugar en las 24 horas siguientes a la infusión de GAZYVA. La incidencia total de episodios hemorrágicos fue similar en el grupo tratado con GAZYVA y en el grupo que recibió rituximab. El número de episodios hemorrágicos mortales estaba equilibrado entre los grupos de tratamiento; sin embargo, todos los eventos en pacientes tratados con GAZYVA se notificaron en el ciclo 1. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los eventos hemorrágicos.

Linfoma no Hodgkiniano

La trombocitopenia fue más frecuente durante el ciclo 1 en el grupo que recibió GAZYVA más quimioterapia. La trombocitopenia que tuvo lugar durante la infusión o en un plazo de hasta 24 horas después de que ésta concluyera (trombocitopenia aguda) se observó más frecuentemente en pacientes tratados con GAZYVA más quimioterapia que en el grupo de comparación pertinente. La incidencia de eventos adversos hemorrágicos fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los eventos hemorrágicos y los eventos hemorrágicos de grado 3-5 se registraron en el 11 % y el 5 % de los pacientes, respectivamente. Aunque los eventos hemorrágicos mortales afectaron a menos del 1 % de los pacientes, ninguno de estos eventos adversos mortales tuvo lugar en el ciclo 1.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con AZYVA.

Reactivación de la hepatitis B: Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con GAZYVA.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes: Se han notificado casos de eventos cardíacos mortales en pacientes tratados con GAZYVA.

Perforación gastrointestinal: Se ha referido casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con GAZYVA, principalmente en el LNH.

Tratamiento de mantenimiento de los pacientes con LNH de baja malignidad:

En el estudio GAO4753g, los pacientes del grupo de la bendamustina recibieron únicamente 6 meses de tratamiento de inducción, mientras que los pacientes del grupo de GAZYVA más bendamustina siguieron bajo tratamiento de mantenimiento con GAZYVA después del período de inducción. Durante el período de mantenimiento con GAZYVA, las reacciones adversas más frecuentes fueron las siguientes: tos (14,7 %), infecciones de las vías respiratorias altas (11,9 %), neutropenia (10,5 %), sinusitis (9,8 %), diarrea (8,4 %), reacciones relacionadas con la infusión (8,4 %), náuseas (7,7 %), fatiga (7,7 %), bronquitis (7,0 %), artralgia (7,0 %), rinoфаринgitis (6,3 %), infecciones urinarias (6,3 %) y pirexia (5,6 %). Las reacciones adversas de grado 3-5 más frecuentes fueron las siguientes: neutropenia (9,8 %), así como anemia, neutropenia febril, trombocitopenia, septicemia, infección de las vías respiratorias altas e infección urinaria (todas ellas con una frecuencia del 1,4 %).

Alteraciones analíticas

Poco después de la primera infusión de GAZYVA se ha observado una elevación transitoria de las enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina). Para obtener más información, véase el apartado anterior, Información sobre determinadas reacciones adversas - Neutropenia y Trombocitopenia.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas, aunque se han llevado a cabo algunos subestudios de interacciones farmacológicas de GAZYVA con bendamustina, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona), FC (fludarabina, ciclofosfamida) y clorambucilo. La administración concomitante de GAZYVA no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la bendamustina, de FC o de alguno de los componentes del régimen CHOP; por otra parte, no se observaron efectos aparentes de la bendamustina, FC, el clorambucilo o CHOP en la farmacocinética de GAZYVA. No puede descartarse el riesgo de interacciones con otros medicamentos que esté recibiendo el paciente.

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

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Instrucciones generales

GAZYVA se administrará en infusión I.V. a través de una vía exclusiva, en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario con experiencia. La infusión de GAZYVA no debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida (embolada). Como vehículo de la infusión se usará una solución isotónica de cloruro de sodio al 0,9 %.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Profilaxis y premedicación para prevenir el síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se considera que los pacientes con una gran carga tumoral o una cifra de linfocitos circulantes alta ($>25 \times 10^9/l$) o insuficiencia renal (ClCr <70 ml/min) corren el riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral y deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y la administración de uricostáticos (por ejemplo: alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (por ejemplo: rasburicasa), antes de comenzar la infusión de GAZYVA según la práctica habitual. Si se considera pertinente, los pacientes seguirán recibiendo profilaxis repetida antes de cada infusión posterior.

Profilaxis y premedicación para prevenir las reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

En la tabla 1 se detalla la premedicación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión. Se recomienda la premedicación con corticosteroides en los pacientes con linfoma folicular; dicha premedicación es obligatoria en los pacientes con LLC en la primera infusión. A continuación, se describe la premedicación que debe administrarse en las siguientes infusiones y otro tipo de premedicación.

Al administrar las infusiones I.V. de GAZYVA puede producirse hipotensión arterial como síntoma de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión, durante cada infusión de GAZYVA y en la primera hora después de concluir de la administración.

Tabla 1 Premedicación que debe administrarse antes de la infusión de GAZYVA para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que necesitan premedicación	Premedicación	Forma de administración
Ciclo 1: LLC Día 1 Día 2 LF Día 1	Todos los pacientes	Corticosteroide i.v. ^{1,2}	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA
		Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico ⁴	
Todas las infusiones posteriores: LLC y LF	Pacientes sin RRI durante la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
	Pacientes con una RRI (grado 1 o 2) con la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico ⁴	
	Pacientes con una RRI de grado 3 con la infusión anterior	Corticosteroide i.v. ¹	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA
	Pacientes con una cifra de linfocitos >25 x 10 ⁹ /l antes del siguiente tratamiento	Analgésico/antipirético por vía oral ³	
		Antihistamínico ⁴	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA

¹ 100 mg de prednisona/prednisolona o 20 mg de dexametasona o bien 80 mg de metilprednisolona.
 No se debe usar la hidrocortisona, dado que no ha sido efectiva en lo que respecta a la reducción de las tasas de RRI.

² Si se administra un esquema de quimioterapia que contenga un corticosteroide el mismo día que GAZYVA, el corticosteroide puede administrarse por vía oral si se hace al menos 60 min antes de la infusión de GAZYVA, en cuyo caso no es necesaria la administración de un corticosteroide i.v. adicional como premedicación.

³ Por ejemplo, 1000 mg de paracetamol.

⁴ Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

Posología habitual

Leucemia linfocítica crónica (en combinación con clorambucilo¹)

Ciclo 1

La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg administrados durante el día 1 y el día 2, así como el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 2.

Deben prepararse dos bolsas de infusión para la primera dosis de 100 mg de la primera infusión y 900 mg para la segunda infusión. Si la administración de la dosis de 100 mg concluye sin que sea preciso modificar la velocidad de infusión o sin interrupciones, la dosis de 900 mg puede administrarse el mismo día (sin retrasar la dosis), siempre que durante toda la infusión se cuente con el tiempo, las condiciones y la supervisión médica pertinentes. Si al administrar los 100 mg iniciales fuera necesario modificar la velocidad de infusión o interrumpir la administración, la infusión de la dosis de 900 mg se administrará al día siguiente (v. tabla 2).

Ciclos 2-6
La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg, administrados el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA en los pacientes con LLC

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de Infusión
Ciclo 1	Día 1	100 mg	Consultese en la tabla 4 el tratamiento de las RRI que se producen durante la Infusión.
	Día 2 o bien Día 1 (continuación)	900 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la Infusión previa, se debe administrar a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de Infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Si el paciente sufre una RRI durante la Infusión previa, se comenzará la administración a una velocidad de 25 mg/h. La velocidad de Infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la Infusión previa, administrada a una velocidad de Infusión final fuera ≥100 mg/h, las Infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2-6	Día 1	1000 mg	Si el paciente sufre una RRI durante la Infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de Infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

¹ V. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia para obtener información sobre la dosis de clorambucilo.

Dosis diferidas u omitidas (LLC)

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento previsto para GAZYVA debe mantenerse entre las dosis.

Linfoma folicular

La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg, administrados por vía I.V. tal como se indica en la tabla 3.



Pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo

En los pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, GAZYVA debe administrarse con quimioterapia del siguiente modo:

- ☐ Seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina² o,
- ☐ Seis ciclos de 21 días en combinación con CHOP, seguidos por 2 ciclos adicionales de GAZYVA solo o,
- ☐ Ocho ciclos de 21 días en combinación con CVP.

Los pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento y que presenten una respuesta completa o parcial al tratamiento con GAZYVA más quimioterapia seguirán recibiendo GAZYVA (1000 mg) solo, como tratamiento de mantenimiento, cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

Linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

En los pacientes con linfoma folicular que han presentado una recidiva después del tratamiento con rituximab o con una pauta terapéutica que contenga rituximab, o aquellos que no responden a este tratamiento, GAZYVA debe administrarse en 6 ciclos de 28 días en combinación con bendamustina.

Los pacientes con linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento que presenten una respuesta completa o parcial o tengan una enfermedad estable deben seguir recibiendo GAZYVA solo, en dosis de 1000 mg, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 3 Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA en los pacientes con LF

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión Consúltese en la tabla 4 el tratamiento de las RRI que se producen durante la infusión.
Ciclo 1	Día 1	1000 mg	Se administra a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produce ninguna RRI o se produce una RRI de grado 1 durante la infusión previa, administrada a una velocidad de infusión final fuera ≥ 100 mg/h, las infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1	1000 mg	
Mantenimiento de los pacientes con LF	Cada 2 meses hasta la progresión o hasta 2 años	1000 mg	Si el paciente sufre una RRI de grado 2 o superior durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Véase 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia para más información sobre la dosis de bendamustina.

Dosis diferidas u omitidas (LF)

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se omitirá ni se esperará hasta la siguiente dosis prevista.

Si antes del día 8 del ciclo 1 o del día 15 del ciclo 1 se producen reacciones adversas que exijan retrasar el tratamiento, dichas dosis deben administrarse tras la resolución de las reacciones adversas. En tales casos, todas las visitas posteriores y el inicio del ciclo 2 se moverán para adaptarse al retraso del ciclo 1.

Durante el mantenimiento, se debe mantener la pauta posológica original en las dosis subsiguientes.

Ajustes posológicos durante el tratamiento (todas las indicaciones)

No se recomienda reducir la dosis de GAZYVA.

Para el tratamiento de los eventos adversos sintomáticos (incluidas las RRI), véanse la tabla 4, a continuación, y el apartado 2.4 Advertencias y precauciones.

Tabla 4 Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión

Grado 4 (potencialmente mortales)	Se debe detener la infusión y suspender permanentemente el tratamiento.
Grado 3 (graves)	- Se debe interrumpir temporalmente la infusión y tratar los síntomas. - Cuando hayan remitido los síntomas, se reanudará la infusión a una velocidad que sea como máximo la mitad de la velocidad previa (la velocidad que se estuviera utilizando en el momento en que se produjo la RRI). - Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2 y 3). - En los pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más. - Se debe interrumpir la infusión y suspender permanentemente el tratamiento si el paciente sufre por segunda vez una RRI de grado 3.
Grado 1-2 (leves y moderadas)	- Se reducirá la velocidad de infusión y se tratarán los síntomas. - Cuando se hayan resuelto los síntomas, se continuará la infusión. - Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2 y 3). - En los pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más.

Pautas posológicas especiales

Niños

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



Ancianos

No es preciso ajustar la dosis en los mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de GAZYVA en pacientes con un ClCr <30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014983 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 numeral 3.6.8, para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201007210

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.6.8, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial de 40 mL contiene 1000 mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

GAZYVA en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Linfoma folicular

GAZYVA en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rituximab o con un régimen que contuviera rituximab, o después del mismo.

GAZYVA en combinación con quimioterapia, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadio III o IV, o enfermedad voluminosa en estadio II (definida como diámetro tumoral mayor o igual que 7 centímetros) ECOG 0-1 que no hayan sido tratados previamente.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

GAZYVA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IgE) al obinutuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Generales

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibían GAZYVA fueron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) que ocurrieron predominantemente durante la infusión de los 1000 mg iniciales.

En los pacientes con LLC en los que se aplicaron las medidas combinadas para la prevención de las RRI (corticosteroide adecuado, analgésico/antihistamínico por vía oral, omisión de la medicación antihipertensora) se observó una incidencia reducida de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grado 3-4 (que se basaron en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación. Se deben adoptar medidas de mitigación para reducir las RRI. La incidencia y la intensidad de los síntomas relacionados con la infusión disminuyeron sustancialmente después de infundir los 1000 mg iniciales; la mayoría de los pacientes no presentaron RRI durante las administraciones posteriores de GAZYVA.

En la mayoría de los pacientes, independientemente de la indicación, las RRI fueron de leves a moderadas y pudieron tratarse reduciendo la velocidad de infusión o suspendiendo temporalmente la primera infusión; no obstante, también se han notificado casos de RRI graves y potencialmente mortales que requirieron tratamiento sintomático. Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones alérgicas mediadas por IgE (por ejemplo: anafilaxia). Los pacientes con una carga tumoral elevada o con una cifra elevada de linfocitos circulantes en la LLC ($>25 \times 10^9/l$) pueden tener un riesgo elevado de sufrir RRI graves; en la tabla 4 (Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión) se indica cómo tratar las RRI según el grado de la reacción.

Los pacientes no deben recibir más infusiones de GAZYVA si sufren:

- ☐ síntomas respiratorios agudos potencialmente mortales,
- ☐ una RRI de grado 4 (es decir, potencialmente mortal) o
- ☐ un segundo episodio de una RRI de grado 3 (prolongada o recidivante) (tras reanudar la primera infusión o durante una infusión posterior).

Durante toda la infusión y el periodo posterior a ella, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con afecciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Durante las infusiones I.V. de GAZYVA los pacientes pueden presentar hipotensión arterial, por lo que se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión, durante cada infusión de GAZYVA y en la primera hora después de concluir la administración. Si el paciente presenta un riesgo agudo de crisis hipertensiva, habrán de sopesarse los beneficios y los riesgos de suspender temporalmente la medicación antihipertensora.



Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de inicio inmediato (por ejemplo, anafilaxia) y de inicio tardío (por ejemplo, enfermedad del suero) en pacientes tratados con GAZYVA. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante o después de una infusión (por ejemplo: síntomas que suelen ocurrir tras una exposición anterior y muy raras veces con la primera infusión), se detendrá la infusión y se suspenderá el tratamiento definitivamente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida no deben recibir tratamiento con GAZYVA. Clínicamente, la hipersensibilidad puede ser difícil de diferenciar de las reacciones relacionadas con la infusión.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) con GAZYVA. Los pacientes a los que se considera en riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral — por ejemplo: los pacientes con una gran carga tumoral o una cifra de linfocitos circulantes alta ($>25 \times 10^9/l$) o insuficiencia renal (ClCr <70 ml/min) o cualquier combinación de estas condiciones— deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y la administración de uricostáticos (por ejemplo: alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (por ejemplo: rasburicasa), antes de comenzar la infusión de GAZYVA, tal como se describe en el apartado 2.2 Posología y forma de administración. Durante los primeros días del tratamiento se vigilará estrechamente a todos los pacientes a los que se considere en riesgo, centrándose especialmente en la función renal y en los valores de potasio y de ácido úrico. Se debe seguir cualquier guía adicional conforme a las prácticas habituales. Para tratar el síndrome de lisis tumoral, es preciso corregir las alteraciones electrolíticas, controlar la función renal y el balance hídrico, así como administrar tratamiento complementario, incluida la diálisis, tal como se ha indicado.

Neutropenia

Se han descrito casos de neutropenia grave y potencialmente mortal, incluida la neutropenia febril, durante el tratamiento con GAZYVA. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que presenten neutropenia, realizando análisis regularmente hasta que se resuelva. Si fuera necesario administrar tratamiento, se hará de acuerdo con las pautas locales, y se planteará la conveniencia de administrar factores estimulantes de las colonias de granulocitos. Si hay signos de infección concomitante, se instaurará el tratamiento que proceda. También pueden darse casos de neutropenia de inicio tardío (que tuvieron lugar 28 días después de finalizar el tratamiento) o neutropenia prolongada (que persistieron más de 28 días después de haber finalizado o suspendido el tratamiento).

Trombocitopenia

Durante el tratamiento con GAZYVA se han observado casos de trombocitopenia grave y potencialmente mortal, incluida la trombocitopenia aguda (que tuvieron lugar en un plazo de 24 horas después de la infusión). También se han descrito eventos hemorrágicos mortales en el ciclo 1 en pacientes tratados con GAZYVA. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los episodios hemorrágicos.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar la trombocitopenia, en especial durante el primer ciclo; se realizarán regularmente análisis hasta que el

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



episodio se resuelva, y se planteará la conveniencia de retrasar la administración de la dosis en caso de trombocitopenia grave o potencialmente mortal. Se deja a discreción del médico responsable la decisión de transfundir hemoderivados (es decir, plaquetas) conforme a las prácticas del centro. También se debe tener en cuenta, sobre todo durante el primer ciclo, el uso de cualquier medicamento administrado concomitantemente que pueda empeorar los eventos relacionados con la trombocitopenia, como los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes.

Empeoramiento de las afecciones cardíacas preexistentes

En pacientes con cardiopatías, se han registrado casos de arritmias (como la fibrilación auricular y la taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca al ser tratados con GAZYVA. Estos eventos pueden formar parte de una RRI y a veces son mortales, por lo que se vigilará estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Además, se debe hidratar con cuidado a estos pacientes para evitar una posible hipervolemia.

Infecciones

GAZYVA no debe administrarse si existe una infección activa, y se procederá con cautela al plantear la posibilidad de usarlo en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas. Pueden producirse graves infecciones bacterianas, fúngicas o víricas (en este último caso, de nueva aparición o reactivaciones) durante el tratamiento con GAZYVA y después de concluirlo. Se han notificado casos de infecciones mortales.

En los estudios en pacientes con linfoma folicular, se observó una incidencia elevada de infecciones en todas las fases de dichos estudios, incluido el seguimiento; la mayor incidencia se observó durante el mantenimiento. En la fase de seguimiento, las infecciones de grado 3-5 se observaron más en los pacientes que recibieron GAZYVA más bendamustina en la fase de inducción.

Reactivación de la hepatitis B

En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, incluido GAZYVA, puede producirse la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en ocasiones da lugar a una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con GAZYVA, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados, según las pautas locales. No se debe tratar con GAZYVA a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con GAZYVA. Se planteará el diagnóstico de LMP en cualquier paciente que presente nuevas manifestaciones neurológicas o cambios de las manifestaciones neurológicas preexistentes. Los síntomas de LMP son inespecíficos

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y pueden variar dependiendo de la región del encéfalo afectada. Son comunes los síntomas motores, con signos de afectación corticoespinal (por ejemplo: debilidad muscular, parálisis y trastornos sensitivos), las anomalías sensitivas, los síntomas cerebelosos y los defectos del campo visual. Pueden producirse algunos signos y síntomas considerados como «corticales» (por ejemplo, afasia o desorientación visuoespacial). La evaluación de la LMP comprende, entre otras medidas, la consulta con un neurólogo, una exploración mediante resonancia magnética nuclear (RMN) encefálica y una punción lumbar (análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar el ADN del virus JC). Se interrumpirá el tratamiento con GAZYVA durante la investigación de una posible LMP, y se suspenderá definitivamente si se confirma el diagnóstico. También se debe plantear la suspensión o la reducción de la dosis de cualquier quimioterapia o tratamiento inmunosupresor administrados concomitantemente. Se remitirá al paciente a un neurólogo para que éste evalúe y trate la LMP.

Vacunación

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos o atenuados después del tratamiento con GAZYVA, y no se recomienda utilizar vacunas de virus vivos durante el tratamiento hasta que no se haya normalizado la cifra de linfocitos B.

Exposición intrauterina a GAZYVA y vacunación de los lactantes con vacunas elaboradas con virus vivos:

Dada la posibilidad de depleción de los linfocitos B en lactantes cuyas madres han estado expuestas a GAZYVA durante el embarazo, se debe consultar con el médico del niño respecto a la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos y el momento de aplicarlas. Se debe plantear la posibilidad de retrasar la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos de los lactantes cuyas madres hayan estado expuestas a GAZYVA durante el embarazo hasta que la cifra de linfocitos B de los lactantes se encuentre dentro del intervalo normal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de GAZYVA 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 los síntomas.

Pruebas de laboratorio

Ver Advertencias y precauciones generales.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Se llevaron a cabo ensayos clínicos en pacientes con diversas neoplasias hemáticas (por ejemplo, LLC y LNH de baja malignidad) y a los que se había tratado con GAZYVA, predominantemente en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP, clorambucilo o bendamustina). En este apartado, se presenta el perfil de seguridad observado en la población de los ensayos clínicos de aproximadamente 4900 pacientes.



Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- ☐ Reacciones relacionadas con la infusión, que son más frecuentes en los pacientes con LLC
- ☐ Síndrome de lisis tumoral, que es más frecuente en los pacientes con una masa tumoral elevada, una cifra de linfocitos circulantes alta o insuficiencia renal
- ☐ Trombocitopenia, que puede ser mortal en el ciclo 1

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los diversos ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con GAZYVA fueron las de reacciones relacionadas con la infusión, neutropenia, diarrea, estreñimiento y tos. En la tabla 5 se enumeran las reacciones adversas asociadas al uso de GAZYVA en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia en múltiples indicaciones. Las reacciones adversas enumeradas en esta tabla se encuentran en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\% - < 10\%$) e infrecuentes ($\geq 0,1\% - < 1\%$). Las reacciones adversas se agregan a la categoría apropiada de la tabla siguiente según la incidencia máxima observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de categorías MedDRA (clase de órgano o sistema afectado)

Tabla 5 Reacciones adversas

Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacciones relacionadas con la infusión [†]	21,2 [47]	71,6 [81]	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	46,8 [81]	50,7 [81]	Muy frecuente
Trombocitopenia	11,2 [47]	15,4 [47]	Muy frecuente
Anemia	7,2 [64]	12,4 [47]	Muy frecuente
Leucopenia	8,7 [81]	12,5 [81]	Muy Frecuente
Dolor en un ganglio linfático	0	2,1 [64]	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias altas	2,1 [64]	22,1 [81]	Muy frecuente
Sinusitis	1,0 [64]	11,9 [64]	Muy frecuente
Herpes zóster	1,6 [81]	11,0 [81]	Muy frecuente
Neumonía	5,4 [81]	10,9 [81]	Muy frecuente
Infección urinaria	3,1 [64]	10,9 [81]	Muy frecuente
Rinitis	<1 [81]	8,3 [81]	Frecuente
Rinofaringitis	<1 [16]	8,8 [64]	Frecuente
Faringitis	0	4,3 [81]	Frecuente
Herpes bucal	<1 [81]	6,3 [81]	Frecuente
Gripe	<1 [81]	5,2 [81]	Frecuente
Infección pulmonar	1,4 [81]	3,1 [64]	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	2,4 [81]	20,3 [81]	Muy frecuente
Astenia	1,0 [64]	11,3 [64]	Muy frecuente
Dolor torácico	<1 [81]	4,6 [64]	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	<1 [81]	30,8 [81]	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	<1 [64]	9,6 [81]	Frecuente
Congestión nasal	0	7,2 [64]	Frecuente
Rinorrea	0	4,1 [64]	Frecuente

Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 % [Referencia]	Todos los grados % [Referencia]	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	1,0 [84]	7,2 [84]	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	1,8 [18]	4,2 [18]	Frecuente
Hiperuricemia	<1 [84, 81]	3,7 [81]	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	<1 [18, 47]	15,9 [81]	Muy frecuente
Dolor de espalda	<1 [81]	13,5 [81]	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	1,0 [84]	8,8 [84]	Frecuente
Dolor óseo	<1 [81]	5,3 [81]	Frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	<1 [18, 47]	2,5 [47]	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	<1 [81]	14,3 [81]	Muy frecuente
Ansiedad	<1 [81]	6,2 [81]	Frecuente
Depresión	<1 [81]	4,7 [81]	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disuria	<1 [84]	2,7[81]	Frecuente
Incontinencia urinaria	<1 [84]	2,8 [84]	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	1,7 [47]	6,2 [81]	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Cifra disminuida de neutrófilos	2,1 [47]	2,1 [47]	Frecuente
Peso aumentado	0	2,1 [47]	Frecuente
Cifra disminuida de leucocitos	2,1 [47]	2,1 [47]	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Insuficiencia cardíaca	1,2 [47]	2,1 [84]	Frecuente
Fibrilación auricular	1,1 [81]	2,8 [81]	Frecuente
Trastornos oculares			
Hiperemia ocular	0	2,1 [84]	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas de la piel	1,2 [47]	2,1 [47]	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	<1 [81]	32,4 [81]	Muy frecuente
Diarrea	2,5 [47]	28,4 [81]	Muy frecuente
Dispepsia	0	8,8 [81]	Frecuente
Colitis	1,0 [84]	2,1 [84]	Frecuente
Hemorroides	<1 [81]	2,3 [8]	Frecuente

Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 % [Referencia]	Todos los grados % [Referencia]	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	0	12,6 [81]	Muy frecuente
Prurito	<1 [81]	10,6 [81]	Muy frecuente
Sudores nocturnos	<1 [81]	4,3 [81]	Frecuente
Eccema	0	2,6 [84]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	<1 [81]	16,8 [81]	Muy frecuente

‡ Definido como cualquier evento adverso que se produjera durante la infusión o en las 24 horas siguientes

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Los síntomas asociados a RRI que se notificaron con mayor frecuencia (≥5 %) fueron: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos, fatiga, escalofríos, pirexia, hipotensión arterial, rubefacción, hipertensión arterial, taquicardia, disnea y malestar torácico. También se han notificado casos de síntomas respiratorios, como broncoespasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancias, edema laríngeo, y de síntomas cardíacos, como la fibrilación auricular.

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de RRI fue del 65 % en la infusión de los 1000 mg iniciales de GAZYVA (20 % de los pacientes sufrieron RRI de grado 3-4). En general, el 7% de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la retirada de GAZYVA. La incidencia de RRI con las infusiones posteriores fue del 3 % con la segunda dosis de 1000 mg y del 1 % posteriormente. No se notificaron RRI de grado 3-5 después de las infusiones de los 1000 mg iniciales del ciclo 1.

En los pacientes en los que se aplicaron las medidas recomendadas para la prevención de las RRI, se observó una disminución de la incidencia de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grado 3-4 (que se basan en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación.

Linfoma no Hodgkiniano

En el ciclo 1, la incidencia global de RRI fue mayor en los pacientes que recibieron GAZYVA más quimioterapia que en los pacientes del grupo de comparación. En los pacientes que recibieron GAZYVA más quimioterapia, la mayor incidencia de RRI se registró el día 1, y disminuyó gradualmente en las infusiones posteriores.

Esta tendencia decreciente se mantuvo durante el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA solo. En total, el 3 % de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la suspensión del tratamiento con GAZYVA.

Neutropenia e infecciones:

Leucemia linfocítica crónica



La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo de GAZYVA más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo; la neutropenia remitió espontáneamente o con la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y del 37 % en el grupo de rituximab más clorambucilo (se registraron eventos de grado 3-5 en el 12 % y 14 %, respectivamente, y los eventos mortales se registraron en <1 % en ambos grupos de tratamiento).

También se notificaron casos de neutropenia prolongada (2 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y 4 % en el grupo de rituximab más clorambucilo) y de neutropenia de inicio tardío (16 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y 12 % en el grupo de rituximab más clorambucilo).

Linfoma no Hodgkiniano

En el grupo de GAZYVA más quimioterapia, la incidencia de neutropenia fue mayor que en el grupo de comparación, con un riesgo elevado durante el periodo de inducción. La incidencia de neutropenia prolongada y de neutropenia de inicio tardío en el grupo de GAZYVA más quimioterapia fue del 3 % y del 7 %, respectivamente. La incidencia de infección fue del 78 % en el grupo de GAZYVA más quimioterapia (los eventos de grado 3-5 se registraron en el 22 % y los eventos mortales en el 3 % de los pacientes). En los pacientes que recibieron profilaxis con factores estimulantes de las colonias de granulocitos la incidencia de infecciones de grado 3-5 fue menor.

Trombocitopenia y eventos hemorrágicos:

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el grupo de GAZYVA más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo, especialmente durante el primer ciclo. El 4 % de los pacientes tratados con GAZYVA más clorambucilo sufrieron una trombocitopenia aguda (que tuvo lugar en las 24 horas siguientes a la infusión de GAZYVA). La incidencia total de episodios hemorrágicos fue similar en el grupo tratado con GAZYVA y en el grupo que recibió rituximab. El número de episodios hemorrágicos mortales estaba equilibrado entre los grupos de tratamiento; sin embargo, todos los eventos en pacientes tratados con GAZYVA se notificaron en el ciclo 1. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los eventos hemorrágicos.

Linfoma no Hodgkiniano

La trombocitopenia fue más frecuente durante el ciclo 1 en el grupo que recibió GAZYVA más quimioterapia. La trombocitopenia que tuvo lugar durante la infusión o en un plazo de hasta 24 horas después de que ésta concluyera (trombocitopenia aguda) se observó más frecuentemente en pacientes tratados con GAZYVA más quimioterapia que en el grupo de comparación pertinente. La incidencia de eventos adversos hemorrágicos fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los eventos hemorrágicos y los eventos hemorrágicos de grado 3-5 se registraron en el 11 % y el 5 % de los pacientes, respectivamente. Aunque los eventos hemorrágicos mortales afectaron a menos del 1 % de los pacientes, ninguno de estos eventos adversos mortales tuvo lugar en el ciclo 1.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con AZYVA.



Reactivación de la hepatitis B: Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con GAZYVA.

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes: Se han notificado casos de eventos cardíacos mortales en pacientes tratados con GAZYVA.

Perforación gastrointestinal: Se ha referido casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con GAZYVA, principalmente en el LNH.

Tratamiento de mantenimiento de los pacientes con LNH de baja malignidad:

En el estudio GAO4753g, los pacientes del grupo de la bendamustina recibieron únicamente 6 meses de tratamiento de inducción, mientras que los pacientes del grupo de GAZYVA más bendamustina siguieron bajo tratamiento de mantenimiento con GAZYVA después del período de inducción. Durante el período de mantenimiento con GAZYVA, las reacciones adversas más frecuentes fueron las siguientes: tos (14,7 %), infecciones de las vías respiratorias altas (11,9 %), neutropenia (10,5 %), sinusitis (9,8 %), diarrea (8,4 %), reacciones relacionadas con la infusión (8,4 %), náuseas (7,7 %), fatiga (7,7 %), bronquitis (7,0 %), artralgia (7,0 %), rinofaringitis (6,3 %), infecciones urinarias (6,3 %) y pirexia (5,6 %). Las reacciones adversas de grado 3-5 más frecuentes fueron las siguientes: neutropenia (9,8 %), así como anemia, neutropenia febril, trombocitopenia, septicemia, infección de las vías respiratorias altas e infección urinaria (todas ellas con una frecuencia del 1,4 %).

Alteraciones analíticas

Poco después de la primera infusión de GAZYVA se ha observado una elevación transitoria de las enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina). Para obtener más información, véase el apartado anterior, Información sobre determinadas reacciones adversas - Neutropenia y Trombocitopenia.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas, aunque se han llevado a cabo algunos subestudios de interacciones farmacológicas de GAZYVA con bendamustina, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona), FC (fludarabina, ciclofosfamida) y clorambucilo. La administración concomitante de GAZYVA no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la bendamustina, de FC o de alguno de los componentes del régimen CHOP; por otra parte, no se observaron efectos aparentes de la bendamustina, FC, el clorambucilo o CHOP en la farmacocinética de GAZYVA. No puede descartarse el riesgo de interacciones con otros medicamentos que esté recibiendo el paciente.

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

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Instrucciones generales

GAZYVA se administrará en infusión I.V. a través de una vía exclusiva, en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

estrecha vigilancia de un profesional sanitario con experiencia. La infusión de GAZYVA no debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida (embolada). Como vehículo de la infusión se usará una solución isotónica de cloruro de sodio al 0,9 %.

Profilaxis y premedicación para prevenir el síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se considera que los pacientes con una gran carga tumoral o una cifra de linfocitos circulantes alta ($>25 \times 10^9/l$) o insuficiencia renal (ClCr <70 ml/min) corren el riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral y deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y la administración de uricostáticos (por ejemplo: alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (por ejemplo: rasburicasa), antes de comenzar la infusión de GAZYVA según la práctica habitual. Si se considera pertinente, los pacientes seguirán recibiendo profilaxis repetida antes de cada infusión posterior.

Profilaxis y premedicación para prevenir las reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

En la tabla 1 se detalla la premedicación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión. Se recomienda la premedicación con corticosteroides en los pacientes con linfoma folicular; dicha premedicación es obligatoria en los pacientes con LLC en la primera infusión. A continuación, se describe la premedicación que debe administrarse en las siguientes infusiones y otro tipo de premedicación.

Al administrar las infusiones I.V. de GAZYVA puede producirse hipotensión arterial como síntoma de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión, durante cada infusión de GAZYVA y en la primera hora después de concluir de la administración.

Tabla 1 Premedicación que debe administrarse antes de la infusión de GAZYVA para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que necesitan premedicación	Premedicación	Forma de administración
Ciclo 1: LLC Día 1 Día 2 LF Día 1	Todos los pacientes	Corticosteroide i.v. ^{1,2}	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA
		Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico ⁴	
Todas las infusiones posteriores: LLC y LF	Pacientes sin RRI durante la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
	Pacientes con una RRI (grado 1 o 2) con la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico ⁴	
	Pacientes con una RRI de grado 3 con la infusión anterior	Corticosteroide i.v. ¹	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA
	Pacientes con una cifra de linfocitos >25 x 10 ⁹ /l antes del siguiente tratamiento	Analgésico/antipirético por vía oral ³	
		Antihistamínico ⁴	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA

¹ 100 mg de prednisona/prednisolona o 20 mg de dexametasona o bien 80 mg de metilprednisolona.
 No se debe usar la hidrocortisona, dado que no ha sido efectiva en lo que respecta a la reducción de las tasas de RRI.
² Si se administra un esquema de quimioterapia que contenga un corticosteroide el mismo día que GAZYVA, el corticosteroide puede administrarse por vía oral si se hace al menos 60 min antes de la infusión de GAZYVA, en cuyo caso no es necesaria la administración de un corticosteroide i.v. adicional como premedicación.
³ Por ejemplo, 1000 mg de paracetamol.
⁴ Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

Posología habitual

Leucemia linfocítica crónica (en combinación con clorambucilo¹)

Ciclo 1
 La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg administrados durante el día 1 y el día 2, así como el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 2.

Deben prepararse dos bolsas de infusión para la primera dosis de 100 mg de la primera infusión y 900 mg para la segunda infusión. Si la administración de la dosis de 100 mg concluye sin que sea preciso modificar la velocidad de infusión o sin interrupciones, la dosis de 900 mg puede administrarse el mismo día (sin retrasar la dosis), siempre que durante toda la infusión se cuente con el tiempo, las condiciones y la supervisión médica pertinentes. Si al administrar los 100 mg iniciales fuera necesario modificar la velocidad de infusión o interrumpir la administración, la infusión de la dosis de 900 mg se administrará al día siguiente (v. tabla 2).

Ciclos 2-6
La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg, administrados el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA en los pacientes con LLC

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de Infusión
Ciclo 1	Día 1	100 mg	Consultese en la tabla 4 el tratamiento de las RRI que se producen durante la Infusión.
	Día 2 o bien Día 1 (continuación)	900 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la Infusión previa, se debe administrar a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de Infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Si el paciente sufre una RRI durante la Infusión previa, se comenzará la administración a una velocidad de 25 mg/h. La velocidad de Infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la Infusión previa, administrada a una velocidad de Infusión final fuera ≥100 mg/h, las Infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2-6	Día 1	1000 mg	Si el paciente sufre una RRI durante la Infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de Infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

¹ V. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia para obtener información sobre la dosis de clorambucilo.

Dosis diferidas u omitidas (LLC)

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento previsto para GAZYVA debe mantenerse entre las dosis.

Linfoma folicular

La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg, administrados por vía I.V. tal como se indica en la tabla 3.



Pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo

En los pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, GAZYVA debe administrarse con quimioterapia del siguiente modo:

- ☐ Seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina² o,
- ☐ Seis ciclos de 21 días en combinación con CHOP, seguidos por 2 ciclos adicionales de GAZYVA solo o,
- ☐ Ocho ciclos de 21 días en combinación con CVP.

Los pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento y que presenten una respuesta completa o parcial al tratamiento con GAZYVA más quimioterapia seguirán recibiendo GAZYVA (1000 mg) solo, como tratamiento de mantenimiento, cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

Linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

En los pacientes con linfoma folicular que han presentado una recidiva después del tratamiento con rituximab o con una pauta terapéutica que contenga rituximab, o aquellos que no responden a este tratamiento, GAZYVA debe administrarse en 6 ciclos de 28 días en combinación con bendamustina.

Los pacientes con linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento que presenten una respuesta completa o parcial o tengan una enfermedad estable deben seguir recibiendo GAZYVA solo, en dosis de 1000 mg, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 3 Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA en los pacientes con LF

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión Consúltese en la tabla 4 el tratamiento de las RRI que se producen durante la infusión.
Ciclo 1	Día 1	1000 mg	Se administra a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produce ninguna RRI o se produce una RRI de grado 1 durante la infusión previa, administrada a una velocidad de infusión final fuera ≥ 100 mg/h, las infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1	1000 mg	
Mantenimiento de los pacientes con LF	Cada 2 meses hasta la progresión o hasta 2 años	1000 mg	Si el paciente sufre una RRI de grado 2 o superior durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Véase 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia para más información sobre la dosis de bendamustina.

Dosis diferidas u omitidas (LF)

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se omitirá ni se esperará hasta la siguiente dosis prevista.

Si antes del día 8 del ciclo 1 o del día 15 del ciclo 1 se producen reacciones adversas que exijan retrasar el tratamiento, dichas dosis deben administrarse tras la resolución de las reacciones adversas. En tales casos, todas las visitas posteriores y el inicio del ciclo 2 se moverán para adaptarse al retraso del ciclo 1.

Durante el mantenimiento, se debe mantener la pauta posológica original en las dosis subsiguientes.

Ajustes posológicos durante el tratamiento (todas las indicaciones)

No se recomienda reducir la dosis de GAZYVA.

Para el tratamiento de los eventos adversos sintomáticos (incluidas las RRI), véanse la tabla 4, a continuación, y el apartado 2.4 Advertencias y precauciones.

Tabla 4 Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión

Grado 4 (potencialmente mortales)	Se debe detener la infusión y suspender permanentemente el tratamiento.
Grado 3 (graves)	- Se debe interrumpir temporalmente la infusión y tratar los síntomas. - Cuando hayan remitido los síntomas, se reanudará la infusión a una velocidad que sea como máximo la mitad de la velocidad previa (la velocidad que se estuviera utilizando en el momento en que se produjo la RRI). - Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2 y 3). - En los pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más. - Se debe interrumpir la infusión y suspender permanentemente el tratamiento si el paciente sufre por segunda vez una RRI de grado 3.
Grado 1-2 (leves y moderadas)	- Se reducirá la velocidad de infusión y se tratarán los síntomas. - Cuando se hayan resuelto los síntomas, se continuará la infusión. - Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2 y 3). - En los pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más.

Pautas posológicas especiales

Niños

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ancianos

No es preciso ajustar la dosis en los mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

No se ha estudiado el uso de GAZYVA en pacientes con un ClCr <30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos (PGR) versión 4 del producto GAZYVA.

Por último, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20201007210

De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.7. AVAXIM® 80 U PEDIATRICO

Expediente : 19939796
Radicado : 20191244409
Fecha : 09/12/2019
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada 0.5 mL de suspensión contienen 80 AgU de virus inactivado de la Hepatitis A, cepa GMB cultivada en células diploides humanas MRC-5

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO se indica para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis A en niños entre 12 meses y 15 años de edad inclusive.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a uno de los excipientes, a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas, debido a su utilización durante la fabricación).
- Hipersensibilidad después de una inyección anterior de esta vacuna.
- La vacunación se debe posponer en caso de enfermedad febril aguda grave.



Precauciones y advertencias:

Como en el caso de cualquier vacuna inyectable, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una eventual reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja, especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como problemas transitorios de la visión, parestesias y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO no se ha estudiado en pacientes que presentan una inmunidad disminuida.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia pueden inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Por lo tanto, se recomienda esperar el fin del tratamiento para vacunar o verificar la adecuada protección del sujeto. Sin embargo, se recomienda la vacunación de sujetos que presentan inmunodepresión crónica, tal como una infección con VIH, a pesar de que la respuesta en anticuerpos podría ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación.

El efecto de la administración de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO durante el período de incubación de la hepatitis A no se ha documentado. En este 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 hasta ahora ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, la vacunación podría no generar una respuesta protectora en ciertas personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por los 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.

En cada clase de sistemas de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar, según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$) incluidos los casos aislados.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante los estudios clínicos, más de 3500 niños de 12 meses a 15 años de edad fueron vacunados con esta vacuna (unas 7000 dosis fueron administradas).

Todas las reacciones adversas fueron moderadas y limitadas a los primeros días después de la vacunación con regresión espontánea. Se han informado reacciones más raramente después de la administración de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis. Sin embargo, como para toda especialidad farmacéutica, es posible que se informen reacciones adversas más raras durante una utilización más amplia de la vacuna.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuente: disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos
Frecuente: irritabilidad, insomnio

Trastornos del sistema nervioso
Frecuente: cefaleas

Trastornos gastrointestinales
Frecuente: dolores abdominales, diarreas, náuseas, vómitos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuente: artralgia, mialgia

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración
Frecuente: reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, edema o induración, fiebre, astenia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuente: erupción, urticaria

Experiencia posterior a la comercialización

Con base en notificaciones espontáneas, las siguientes reacciones adversas también se han informado durante el uso comercial de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO. Estas reacciones se han informado con muy poca frecuencia; sin embargo, se desconoce la incidencia exacta (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso
Síncope vasovagal en respuesta a la inyección

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. No se modifican las tasas de seroprotección, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando se administra esta vacuna sola.

En caso de administración simultánea, esta vacuna, no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa. Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, en dos lugares separados, con el refuerzo de las vacunas de rutina del niño durante su segundo año de vida, o sean las vacunas conteniendo una o varias valencias tal y como: difteria, tétanos, pertussis (acelular o de gérmenes enteros), Haemophilus influenzae de tipo B y poliomielitis inactivada u oral.



La vacuna se puede administrar simultáneamente, pero en dos lugares de inyección diferentes, con una vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola. Esta vacuna puede utilizarse 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

Población pediátrica

Vacunación primaria: La vacunación primaria queda garantizada por una dosis de vacuna de 0,5 ml.

Refuerzo: Se recomienda una dosis de refuerzo de 0,5 ml para asegurar una protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo deberá administrarse de preferencia de 6 a 36 meses después de la dosis de vacunación primaria, pero podrá administrarse hasta 7 años después de esta vacunación primaria.

Datos disponibles relativos a la vacunación con AVAXIM 80 U PEDIATRICO muestran que después de las dos dosis del calendario inicial de vacunación, no es necesaria ninguna otra vacunación de refuerzo en individuos inmunocompetentes, lo cual concuerda con las recomendaciones oficiales.

Forma de administración

Esta vacuna se debe administrar por vía intramuscular.

El lugar de inyección recomendado es la región del deltoides.

Excepcionalmente, la vacuna puede administrarse por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o pacientes con riesgo de hemorragia.

La vacuna no se debe administrar en el músculo glúteo debido a la cantidad variable de tejido graso de esta región, que podría provocar variabilidad en la eficacia de la vacuna.

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

No inyectar por vía intradérmica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191244409
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20191244409

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cumplimiento a los requerimientos de calidad, laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.8. ACTEMRA® SOLUCIÓN INYECTABLE 162 mg / 0.9 mL

Expediente : 20062328
Radicado : 20191244421
Fecha : 09/12/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0.9 mL contiene 162 mg de Tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Tocilizumab en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP) en pacientes de dos o más años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con Metotrexato. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al Metotrexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a la terapia con glucocorticoides.

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes de dos o más años de edad. Puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes. Infecciones graves y activas.

Precauciones y advertencias:

Todas las indicaciones

Infecciones

En pacientes tratados con inmunodepresores, incluido el tocilizumab, se han descrito infecciones graves, y a veces mortales. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, se suspenderá la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

Se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo tratamientos biológicos contra la AR, la AIJp o la AIJs de grado moderado o grave para detectar infecciones graves, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de inflamación aguda asociada a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes y a los padres o tutores de los menores con AIJp o AIJs que debe consultar de inmediato a un profesional sanitario si apareciera algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se instaure el tratamiento adecuado.

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab se usará con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Se evaluará cuanto antes a los pacientes con síntomas que puedan indicar una diverticulitis complicada, como el dolor abdominal, a fin de identificar precozmente una perforación gastrointestinal.

Tuberculosis

Tal como se recomienda cuando se administran otros tratamientos biológicos en la AR, la AIJp o la AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se someterá a los pacientes a pruebas de detección de una posible infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de comenzar la administración de tocilizumab.

Vacunaciones

Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con el tocilizumab, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de microorganismos vivos a los pacientes tratados con tocilizumab.

En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento (abierto), pacientes adultos que padecían AR y fueron tratados con tocilizumab y MTX presentaron una respuesta eficaz tanto a la vacuna antineumocócica icositivalente de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la observada en pacientes tratados sólo con MTX.

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes con AIJp o AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se pongan al día en cuanto a la vacunación, siempre que sea posible, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con el tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación, o alguna reacción de hipersensibilidad previa. En la experiencia poscomercialización, se han referido

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



casos con desenlace mortal con el tocilizumab I.V. En algún caso, estos eventos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Se debe disponer del tratamiento apropiado para utilizarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la infusión de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones de hipersensibilidad graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

Hepatopatía activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las transaminasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

Reactivación vírica

Se han descrito casos de reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con la administración de tratamientos biológicos para la AR. En estudios clínicos del tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de detección de la hepatitis.

Trastornos desmielinizantes

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente no se conoce el potencial de desmielinización del sistema nervioso central del tocilizumab.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Síndrome de activación de los macrófagos

El síndrome de activación de los macrófagos es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede surgir en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha estudiado el tocilizumab en pacientes durante un episodio activo de síndrome de activación de los macrófagos.

Reacciones adversas:

Pacientes tratados con tocilizumab S.C.:

La seguridad del tocilizumab s.c. en la AR se investigó en el estudio SC-I, en el que se compararon la eficacia y la seguridad del tocilizumab s.c. en dosis semanales de 162 mg con el tocilizumab I.V. en dosis de 8 mg/kg en 1.262 sujetos con AR del adulto. Todos los pacientes del estudio recibieron FAME no biológicos como tratamiento de fondo. La seguridad y la inmunogenicidad del tocilizumab administrado por vía S.C. concordaba con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab I.V.; no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas (v. tabla 1). La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue mayor en los grupos de administración s.c. que con las inyecciones S.C. de placebo en los grupos de administración I.V.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el periodo comparativo de 6 meses del estudio SC-I, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue del 10,1% (64/631) y del 2,4% (15/631) con las inyecciones semanales de tocilizumab S.C. y de placebo S.C. (grupo de tocilizumab I.V.),

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respectivamente. La intensidad de estas reacciones en el lugar de la inyección (eritema, prurito, dolor y hematoma) fue leve o moderada. La mayoría se resolvieron sin instaurar tratamiento y en ningún caso fue preciso suspender la administración del fármaco.

Inmunogenicidad

En el estudio SC-I se realizaron pruebas para detectar anticuerpos contra el tocilizumab en el período comparativo de 6 meses a un total de 625 pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg por semana. Cinco pacientes (0,8%) desarrollaron anticuerpos contra el tocilizumab, y todos ellos presentaban anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

Se analizó la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab en 1.454 pacientes de la población global de exposición al tocilizumab S.C.: 13 pacientes (0,9%) presentaron anticuerpos contra el tocilizumab, y 12 de ellos (0,8%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

No se observó ninguna correlación entre la aparición de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab I.V.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab S.C. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab I.V. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab S.C. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la excepción de las RLI (v. tabla 1). La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab S.C. fue mayor que en los pacientes adultos con AR.

Infecciones

Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100 años-paciente. Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab S.C. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab I.V.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2%) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

Inmunogenicidad

Un paciente del grupo de peso <30 kg tratado con 10 mg/kg desarrolló anticuerpos contra el tocilizumab sin presentar una reacción de hipersensibilidad, y posteriormente abandonó el estudio.

Artritis idiopática juvenil sistémica

La seguridad del tocilizumab I.V. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido al empeoramiento de la enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR.

Infecciones

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente.

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.



Inmunogenicidad

Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

Alteraciones analíticas

Alteraciones hematológicas

Neutrófilos

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide

Durante el control analítico ordinario que se llevó a cabo en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, se observó una disminución del número de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 2,9% de los pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg S.C. 1 vez por semana.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Artritis reumatoide

Administración S.C.:

Durante el control analítico rutinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, en ningún paciente disminuyó la cifra de plaquetas hasta $\leq 50 \times 10^3 /\mu l$.



Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta $\leq 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$, sin eventos hemorrágicos asociados.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab presentaron una disminución del número de plaquetas hasta $< 100 \times 10^3 / \mu\text{l}$.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $< 100 \times 10^3 / \mu\text{l}$ en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

Elevación de la concentración de enzimas hepáticas

Artritis reumatoide

Administración s.c.:

Durante el control analítico ordinario que se realizó en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab del ensayo clínico SC-I, se observó con la administración S.C. semanal una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 6,5% y el 1,4% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y $< 1\%$ de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

Artritis reumatoide

Administración S.C.:

Durante el control analítico ordinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, el 19% de los pacientes tratados con tocilizumab S.C. una vez por semana presentaron una elevación mantenida del colesterol total $> 6,2 \text{ mmol/L}$.



(240 mg/dl), y el 9% mostraron una elevación mantenida del colesterol LDL hasta $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dl) con la administración S.C. semanal.
Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab I.V. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab S.C. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de $>1,5$ veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de $>1,5$ veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, el patrón y la incidencia de las elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los datos del ensayo comparativo de 12 semanas.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los corticoides en el aclaramiento del tocilizumab.

La administración concomitante de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX 1 vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Así pues, la administración de un inhibidor potente de las citocinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.

En estudios in vitro con hepatocitos humanos cultivados se ha demostrado que la IL-6 reduce la expresión del CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.

El efecto del tocilizumab en las enzimas del CYP450 (salvo el CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho o cuando la dosis se ajusta individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, las concentraciones de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57% una semana después de administrar una dosis única de tocilizumab hasta unos valores similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Cuando se inicie o suspenda el tratamiento con tocilizumab, se hará el seguimiento de los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por el CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, antagonistas del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiacepinas), ya que quizá sea preciso ajustar las dosis de estos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su prolongada semivida de eliminación (t1/2), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

Vía de administración: Inyección subcutánea (S.C.).

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección S.C. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pasen del tratamiento con tocilizumab por vía I.V. a la administración por vía s.c., la primera dosis s.c. se administrará en el momento de la siguiente dosis I.V. programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

La formulación s.c. de tocilizumab no debe administrarse por vía I.V.

Se valorará si el paciente puede aplicarse las inyecciones s.c. en casa, y se le indicará que informe al profesional sanitario si presenta síntomas de reacción alérgica antes de administrar la siguiente dosis. Los pacientes deben acudir al médico de inmediato en el caso de que presenten signos de reacciones alérgicas graves.

Recomendaciones para modificar la dosis en la AR:

- Alteración de los valores de las enzimas hepáticas

Valor analítico	Medidas que deben tomarse
> 1 – 3 veces el LSN	Modificar la dosis del FAME concomitante como convenga. En los pacientes en tratamiento con tocilizumab I.V. con un aumento persistente en este intervalo, se reducirá la dosis de tocilizumab hasta 4 mg/kg o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según la evolución clínica. En los pacientes en tratamiento con tocilizumab S.C. que presenten elevaciones persistentes en este intervalo, se reducirá la frecuencia de inyección de tocilizumab hasta 1 vez cada 2 semanas o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará la administración con una inyección por semana o cada 2 semanas, según la evolución clínica.
> 3 – 5 veces el LSN	Suspender la administración de tocilizumab hasta que descienda a <3 veces el LSN y seguir las recomendaciones antedichas para valores >1-3 veces el LSN. En caso de aumentos persistentes >3 veces el LSN (confirmado en pruebas repetidas; v. 2.4.4), se retirará el tocilizumab.
> 5 veces el LSN	Retirar el tocilizumab.

- Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) baja

Valor analítico (células x 10 ⁹ /L)	Medida
CAN > 1	Mantener la dosis.
CAN 0,5 – 1	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab I.V., cuando la CAN sea >1 x 10 ⁹ /L, se reanuda la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica. En los pacientes tratados con tocilizumab S.C., cuando la CAN sea >1 x 10 ⁹ /L, se reanuda la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana, según la evolución clínica.
CAN < 0,5	Retirar el tocilizumab.

- Cifra de plaquetas baja

Valor analítico (células x 10 ³ /μl)	Medida
50 – 100	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab I.V., cuando la cifra de plaquetas sea >100 x 10 ³ /μl, se reanuda la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica. En los pacientes e tratamiento con tocilizumab S.C., cuando la cifra de plaquetas sea >100 x 10 ³ /μl, se reanuda la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana según la evolución clínica
< 50	Retirar el tocilizumab.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191244421
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20191244421

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 las indicaciones del producto deben figurar únicamente así:

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de



intolerancia al metrotexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metrotexato.

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a la terapia con glucocorticoides.

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 2 año de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Tocilizumab puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

Tocilizumab en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX.

Por lo anterior, debe ajustar la posología a estas indicaciones y allegar el inserto e información para prescribir actualizados al presente concepto.

Por último, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.9. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 2.5 g / 50 mL

Expediente : 20071519
Radicado : 20191245056
Fecha : 10/12/2019
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial con 50 mL contiene 2.5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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. 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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).

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 antglobulínica 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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
- 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:

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 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® 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 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. 20191245056

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a las indicaciones actualmente autorizadas en el Registro Sanitario.



Así mismo, una vez revisado el plan de gestión de riesgos (PGR) se evidencia en el título, que el documento está dirigido a la Unión Europea, por lo que debe contemplarse en el título que se trata del PGR para Colombia, o se debe allegar un oficio donde se estipule que el contenido del PGR se aplicará localmente.

Adicionalmente, como medida de minimización de riesgos, se propone la comunicación del riesgo a través del SmPC, sin embargo, en Colombia no se maneja un documento con ese nombre, el equivalente sería el inserto o la información para el prescriptor, por lo cual se debe modificar el PGR para hacer referencia en las medidas de minimización a éste documento o bien indicar en el oficio que así será.

Por último, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.10. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 g / 400 mL

Expediente : 20071520
Radicado : 20191247468
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial con 400 mL de solución para perfusión contiene 20 g de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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. 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- 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:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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
- 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:

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 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® 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 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. 20191247468

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a las indicaciones actualmente autorizadas en el Registro Sanitario.



Así mismo, una vez revisado el plan de gestión de riesgos (PGR) se evidencia en el título, que el documento está dirigido a la Unión Europea, por lo que debe contemplarse en el título que se trata del PGR para Colombia, o se debe allegar un oficio donde se estipule que el contenido del PGR se aplicará localmente.

Adicionalmente, como medida de minimización de riesgos, se propone la comunicación del riesgo a través del SmPC, sin embargo, en Colombia no se maneja un documento con ese nombre, el equivalente sería el inserto o la información para el prescriptor, por lo cual se debe modificar el PGR para hacer referencia en las medidas de minimización a este documento o bien indicar en el oficio que así será.

Por último, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.11. FENOGEST 75 UI

Expediente : 20070667
Radicado : 20191249349
Fecha : 13/12/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 75 UI de Hormona Folículo Estimulante (FSH) Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) o tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción medicamente asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo. Agrandamiento ovárico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico. Hemorragias ginecológicas anormales o sin diagnóstico etiológico. Carcinoma conocido o sospechado de ovario, útero o mamas. Tumores dependientes de hormonas. Tumores hipotalámicos o hipofisarios. Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento. Malformaciones del aparato genital femenino incompatibles con embarazo. Endocrinopatías no gonadales no controladas.

Precauciones y advertencias:

No se debe administrar en estadios confirmados de embarazo o lactancia. Antes del inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación completa endocrinológica que permita descartar la presencia de hipo o hipertiroidismo, trastornos de las glándulas suprarrenales, hiperprolactinemia y/o tumores hipotalámicos o hipofisarios. Igualmente, se debe descartar la presencia de tumores ováricos, mamarios o uterinos. Ante la presencia de hemorragia genital, se debe hacer un diagnóstico preciso antes del inicio de tratamiento. La

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hiperestimulación ovárica no controlada puede presentarse con el uso terapéutico por lo cual se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para prevenir su aparición o minimizar su incidencia. La hiperestimulación ovárica puede darse con eventos médicos serios caracterizados por grandes quistes ováricos con riesgo de ruptura o torsión. En los embarazos que ocurren tras la inducción de la ovulación con preparaciones de gonadotrofinas, existe un riesgo mayor de gestaciones múltiples. El uso debe ser llevado bajo estricta supervisión médica.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Fenogest®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de Fenogest® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones 4.2 y 4.8). Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas



La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con Fenogest®/hCG. Fenogest® no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermiogramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El uso de folitropina alfa en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar Fenogest® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de Fenogest®.

Lactancia

Fenogest® no está indicado durante la lactancia.



Fertilidad

Fenogest® está indicado para su uso en la infertilidad.

Reacciones adversas:

Malestar abdominal, ascitis, constipación, dispesia, náusea, reacciones en el sitio de la inyección (eritema, irritación, dolor, prurito e hinchazón), mareo, cefalea, mastralgia, secreción vaginal, disnea, dolor de espalda.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando el siguiente criterio establecido:

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 ($< 1/10.000$).

Tratamiento en mujeres

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Quistes ováricos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco Frecuentes

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Tratamiento en Hombres

Muy frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)



Frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, varicocele

Exploraciones complementarias: Aumento de peso

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Interacciones:

El uso concomitante de Fenogest® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular.

Después de la desensibilización pituitaria inducida por un análogo de GnRH se puede necesitar una dosis más alta de Fenogest® para lograr la respuesta folicular adecuada.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Fenogest®.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 18 años. De acuerdo al criterio médico; se deben seguir las mismas recomendaciones que para las menotropinas urinarias.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20191249349
- Información para Prescribir Versión 1, allegado mediante radicado No. 20191249349

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto al inserto y posología, el interesado debe incluir la información de posología en detalle, lo anterior por cuanto refiere a información externa al producto.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe incluir en contraindicaciones: tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo y fallo testicular primario.

Revisada la versión 2.1 del PGR FENOGEST 75 UI, la Sala requiere modificar el plan de farmacovigilancia con el fin de incluir farmacovigilancia activa tipo registro, lo cual se debe ver reflejado en una nueva versión del PGR. Considerando que al tratarse de una renovación para la cual en el periodo de comercialización no se reporta ningún evento adverso, teniendo en cuenta que se debió identificar al menos lo esperado, esto permite identificar que la farmacovigilancia de rutina que se viene

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



implementando para el producto no ha sido suficiente, por lo que es necesario escalarlo a lo solicitado.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el Acto Administrativo.

3.6.12 MABTHERA® SOLUCIÓN INYECTABLE 1400 mg / 11.7 mL

Expediente : 20064605
Radicado : 20191252802
Fecha : 18/12/2019
Interesado : F. Hoffmann – La Roche Ltd

Composición: Cada vial contiene 1400 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Linfoma no hodgkiniano:

MabThera S.C. está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción;
- pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Contraindicaciones:

MabThera está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al rituximab, a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones generales

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

MabThera se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

Reacciones relacionadas con la administración de MabThera S.C.:

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado reacciones cutáneas locales, incluidas reacciones en el lugar de inyección, en pacientes que recibieron MabThera por vía S.C. Entre los síntomas se encontraban los siguientes: dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y exantema. Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron más de 24 horas después de la administración s.c. del fármaco. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación S.C. fueron leves o moderadas y se resolvieron sin aplicar ningún tratamiento específico.

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera mediante administración I.V. para evitar la administración irreversible de la dosis completa de MabThera S.C. durante el ciclo 1. En este ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión, que puede tratarse eficazmente reduciendo la velocidad de infusión o interrumpiendo la administración. La formulación S.C. sólo se administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores. Hasta que se haya administrado satisfactoriamente una dosis I.V. completa. En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación S.C. de MabThera.

Como ocurre con la formulación I.V., MabThera S.C. debe administrarse en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario. La premedicación, que consiste en un analgésico/antipirético y un antihistamínico, se administrará siempre antes de cada dosis de MabThera S.C. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de administrar MabThera por vía S.C. Puede ser apropiado un periodo más prolongado en pacientes con riesgo elevado de presentar reacciones de hipersensibilidad.

Se debe indicar a los pacientes que han de ponerse inmediatamente en contacto con el médico que los trata si en cualquier momento después de la administración del fármaco aparecen síntomas que son indicativos de reacciones de hipersensibilidad graves o de un síndrome de liberación de citocinas.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de MabThera y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

MabThera interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia,

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de MabThera I.V. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9/l$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con MabThera I.V. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la administración de MabThera se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de MabThera I.V./S.C. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera I.V./S.C. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque MabThera en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9/l$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. MabThera I.V. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con MabThera. Cuando MabThera se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con MabThera en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con MabThera I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y 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. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de MabThera en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con MabThera, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera I.V./S.C.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera I.V. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con MabThera I.V.

Reacciones adversas:

Formulación subcutánea

Las reacciones cutáneas locales, incluidas las reacciones en el lugar de la inyección, fueron muy frecuentes ($\geq 1/10$) en pacientes que recibieron MabThera S.C. En el estudio de fase III SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones cutáneas locales hasta en el 23% de los pacientes que recibieron MabThera S.C. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes en el grupo de MabThera S.C. fueron el eritema en el lugar de la inyección (13%), el dolor en el lugar de la inyección (8%) y el edema en el lugar de la inyección (4%). Se observaron eventos similares en el estudio SAWYER (BO25341), y se registraron hasta en el 42% de los pacientes del grupo de MabThera S.C. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes fueron el eritema en el lugar de la inyección (26%), el dolor en el lugar de la inyección (16%) y la tumefacción en el lugar de la inyección (5%). Los eventos que se observaron tras la administración S.C. fueron leves o moderados, salvo un paciente del estudio SABRINA que notificó una reacción cutánea local con una intensidad de grado 3 (exantema en el lugar de la inyección) y dos pacientes del estudio SAWYER que presentaron reacciones cutáneas

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



locales de grado 3 (eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección y tumefacción en el lugar de la inyección). La mayor frecuencia de reacciones cutáneas locales de cualquier grado en el grupo de MabThera S.C. se registró en el primer ciclo S.C. (ciclo 2), y a continuación en el segundo; la incidencia disminuyó en las inyecciones posteriores. Por lo demás, el perfil de seguridad de MabThera S.C. fue comparable al de la formulación I.V. No se observaron casos de anafilaxia o de reacciones de hipersensibilidad graves, síndrome de liberación de citocinas o síndrome de lisis tumoral después de la administración S.C. durante el programa de desarrollo de MabThera S.C.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación subcutánea

El riesgo de reacciones agudas relacionadas con la administración, asociadas a la formulación S.C. de MabThera se evaluó en tres estudios clínicos.

En el estudio SparkThera (BP22333), no se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración.

En el estudio SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 2 pacientes (2%) después de administrar MabThera S.C. Estos eventos consistieron en erupción en el lugar de la inyección y sequedad bucal de grado 3.

En el estudio SAWYER (BO25341), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 4 pacientes (5%) después de administrar MabThera S.C. Estos eventos consistieron en trombocitopenia de grado 4, y ansiedad, eritema en el lugar de la inyección y urticaria de grado 3.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con MabThera de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera I.V. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de MabThera I.V. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con MabThera recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con MabThera I.V. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología y forma de administración

Instrucciones generales

Formulaciones intravenosa y subcutánea

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación (I.V. o S.C.) y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

MabThera debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Antes de cada administración de MabThera, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MabThera no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos.

Formulación subcutánea

La formulación S.C. de MabThera no debe administrarse por vía I.V.

MabThera S.C. 1.400 mg debe usarse exclusivamente en el linfoma no hodgkiniano (LNH).

MabThera S.C. debe inyectarse subcutáneamente en la pared abdominal y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa o dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices. No se dispone de datos sobre la aplicación de la inyección en otros lugares del cuerpo, por lo que las inyecciones se limitarán a la pared abdominal.

Si durante el tratamiento con MabThera S.C. es preciso administrar por vía S.C. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

La inyección de MabThera 1400 mg S.C. debe administrarse en un tiempo de aproximadamente 5 minutos.

Si se interrumpe una inyección puede reanudarse o puede usarse otro lugar, si fuera apropiado.

Formulación subcutánea (1.400 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía I.V. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión I.V. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación S.C. sólo se debe administrar en el segundo ciclo o en ciclos posteriores.



Primera administración intravenosa:

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal.

Administraciones posteriores: formulación subcutánea

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, seguirán recibiendo MabThera I.V. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis I.V. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación de MabThera S.C.

Tratamiento inicial:

- Monoterapia por vía subcutánea
- La dosis recomendada de MabThera S.C. usado como monoterapia en pacientes adultos es la inyección S.C. en una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, una vez por semana durante 3 semanas, tras haber recibido MabThera I.V. en la semana 1 (1.^a semana con MabThera I.V. y luego 3 semanas con MabThera S.C.: 4 semanas en total).
- Tratamiento de combinación por vía subcutánea

MabThera S.C. se administrará el día 0 o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración del glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente.

La dosis recomendada en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal de MabThera I.V. (R I.V.) en el primer ciclo, y posteriormente inyección S.C. de MabThera (R S.C) en una dosis fija de 1.400 mg independientemente de la superficie corporal del paciente.

- Primer ciclo de R I.V. con CVP + 7 ciclos de R S.C. con CVP (21 días/ciclo)
- Primer ciclo de R I.V. con MCP + 7 ciclos de R S.C. con MCP (28 días/ciclo)
- Primer ciclo de R I.V. con CHOP + 7 ciclos de R S.C. con CHOP (21 días/ciclo); o un total de 6 ciclos (primer ciclo con R I.V. y luego 5 ciclos con R s.c.) si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos.
- Primer ciclo de R I.V. con CHVP-interferón + 5 ciclos de R S.C. con CHVP-interferón (21 días/ciclo)

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido a MabThera I.V. o S.C. inicialmente pueden ser tratados de nuevo con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg, administrada en una inyección S.C. 1 vez por semana, después de una primera administración de MabThera en infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (1.^a semana con R I.V., luego 3 semanas con R S.C.: 4 semanas en total).

Terapia de mantenimiento

Los pacientes no tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 administraciones en total).



Los pacientes que han sufrido una recidiva después del tratamiento de inducción o que no han respondido a él pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 administraciones en total)

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

Formulación subcutánea (1.400 mg):

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía I.V. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión I.V. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación S.C. sólo se administrará en el segundo ciclo o en ciclos posteriores.

En pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes, MabThera S.C.1400 mg debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina)

Primera administración: formulación intravenosa:

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal.

Administraciones formulaciones subcutáneas posteriores:

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, seguirán recibiendo MabThera I.V. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis I.V. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación de MabThera S.C. La dosis recomendada de MabThera S.C. es una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos (primer ciclo de R I.V. con CHOP + 7 ciclos de R S.C. con CHOP; 8 ciclos en total) después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDS 28.0 de Julio de 2016, allegado mediante radicado No. 20191252802
- Información para Prescribir Versión CDS 28.0 de Julio de 2016, allegado mediante radicado No. 20191252802

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, hialuronidasa, o a alguno de los excipientes. Infecciones graves y activas. Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

En consistencia con lo anterior, debe allegar el inserto e información para prescribir ajustados en cuanto a las contraindicaciones.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.13. **ARANESP® 50 mcg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA**

Expediente : 20088052
Radicado : 20191255947
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición:
Cada jeringa prellenada con 0.5 mL de solución contiene 50 mcg de Darbepoetina Alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Hipertensión mal controlada.

Precauciones y advertencias:

General

Para mejorar la trazabilidad de los ESAs, el nombre comercial del agente estimulante de la eritropoyesis administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Aranesp. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp (ver Posología y forma de administración). En pacientes con IRC tratados con Aranesp, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y convulsiones.



Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Aranesp debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los ESAs y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se debe considerar la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas al tratamiento con epoetinas, incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales. Se han observado casos más graves con epoetinas de acción prolongada.

En el momento de la prescripción se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar atentamente las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar Aranesp inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha experimentado una reacción cutánea grave como el SSJ o la NET debido al uso de Aranesp, no se debe reiniciar el tratamiento con Aranesp en este paciente en ningún momento.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina, asociados con ESAs, incluyendo Aranesp. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con IRC tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Aranesp (ver Reacciones Adversas).

Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test de anticuerpos de anti-eritropoyetina. Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Aranesp, por lo que no se tienen datos disponibles de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y r-HuEPO, Aranesp se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Aranesp debe utilizarse con precaución en pacientes con anemia de células falciformes.

El uso indebido de Aranesp en personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Aranesp se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Aranesp.

El riesgo notificado de eventos vasculares trombóticos (EVT) debe sopesarse detenidamente frente a los beneficios que se obtendrán del tratamiento con darbepoetina alfa, especialmente en el caso de pacientes que presenten factores de riesgo de EVT, incluyendo obesidad o antecedentes de EVT (p. ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o accidente cerebrovascular).

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

Pacientes con insuficiencia renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección Posología y forma de administración. En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de eventos cardiovasculares graves o eventos cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron ESAs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a que dosis altas acumuladas de epoetina podrían asociarse con mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares serios. En pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a epoetina, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta (ver Posología y forma de administración, y Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 mcg/L o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Aranesp. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Aranesp hasta que dichos niveles sean corregidos.

Pacientes con cáncer

Efecto sobre el crecimiento del tumor

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, el uso de Aranesp y otros ESAs ha mostrado:

- reducción del tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dL (8,7 mmol/L). El uso de ESAs no está indicado en esta población de pacientes.
- supervivencia global reducida y aumento del número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 a 14 g/dL (7,5 a 8,7 mmol/L).
- incremento del riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de ESAs no está indicado en esta población de pacientes.
- incremento del riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o muerte en un 9% en el grupo de epoetina alfa más el tratamiento habitual, según lo observado en un análisis primario e incremento del riesgo en un 15% no descartable estadísticamente en pacientes con cáncer de mama metastásico recibiendo quimioterapia, cuando el objetivo de la administración era conseguir un intervalo de concentración de hemoglobina de entre 10 y 12 g/dL (de 6,2 a 7,5 mmol/L).
- no inferioridad de la darbepoetina alfa frente a placebo en lo que respecta a la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado que recibían quimioterapia, cuando se administraba para conseguir un nivel de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) (ver sección Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas).

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la expectativa de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente (ver Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas).

En pacientes con tumores sólidos o patologías linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la sección Posología y forma de administración con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con Aranesp en mujeres embarazadas.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se detectó alteración en la fertilidad.

Debe tenerse precaución a la hora de prescribirlo a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si Aranesp se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Aranesp teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aranesp no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas identificadas y asociadas con Aranesp son hipertensión, apoplejía, eventos tromboembólicos, convulsiones, reacciones alérgicas, rash/eritema y aplasia pura de células rojas (APCR); ver Advertencias y precauciones.

El dolor en la zona de inyección se reportó como atribuible al tratamiento en los estudios donde Aranesp fue administrado con inyección subcutánea. La molestia en la zona de la inyección fue generalmente leve y transitoria en su naturaleza y ocurrió predominantemente luego de la primera inyección.

Lista tabulada de reacciones adversas

La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según clasificación por sistema y por órgano, y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Los datos se presentan de forma separada para la IRC y los pacientes con cáncer que reflejan los perfiles diferentes de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Los datos presentados de ensayos controlados incluyen 1.357 pacientes de los cuales 766 fueron tratados con Aranesp y 591 con r-HuEPO. En el grupo tratado con Aranesp, el 83% de los pacientes estaban recibiendo diálisis y el 17% no estaban recibiendo diálisis. La apoplejía fue identificada como una reacción adversa en un estudio clínico adicional (TREAT, ver Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas).

La incidencia de reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida ^{2*}	Aplasia Pura de Células Rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente*	Hipersensibilidad ^a
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Apoplejía ^b
	Poco frecuente ^{1*}	Convulsiones
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos ^c
	Poco frecuente ¹	Trombosis en el acceso vascular para diálisis ^d
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash/eritema ^e
	Desconocida ²	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección
	Poco frecuente ¹	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Fuente: se incluyen 5 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con tratamiento activo, excepto en el caso de la apoplejía, que se identificó como reacción adversa en el estudio TREAT.

¹ Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento Guideline on Summary of Product Characteristics (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fue determinada utilizando ‘Regla de tres’.

² La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

^a La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

^b La apoplejía incluye los términos preferentes «apoplejía hemorrágica», «apoplejía isquémica», «accidente cerebrovascular» y «apoplejía en evolución».

^c Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia arterial», «tromboflebitis», «trombosis» y «trombosis venosa en miembro».

^d La trombosis en el acceso vascular para diálisis incluye todas las reacciones adversas de la Consulta MedDRA de Amgen (AMQ) «Trombosis en el acceso vascular para diálisis».

^e La reacción adversa Rash/eritema incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash macular», «rash generalizado», «eritema».

Pacientes con cáncer

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de datos agrupados de ocho estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de Aranesp con un total de 4.630 pacientes (Aranesp 2.888, placebo 1.742). Los pacientes con tumores sólidos (p. ej., en cáncer de pulmón, de mama, de colon y de ovarios) y malignidades linfoides (p. ej., linfoma, mieloma múltiple) fueron incluidos en los estudios clínicos.

La incidencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por sistema y órgano de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Hipersensibilidad ^a

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente ¹	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuente	Eventos tromboembólicos ^b , incluida la embolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash/eritema ^c
	Desconocida ²	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel,
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Edema ^d
	Frecuente	Dolor en el sitio de inyección ^e
	Poco frecuente ¹	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

¹ Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento Guideline on Summary of Product Characteristics (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fueron determinadas con el principio «Regla de tres».

² La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

Fuente: se incluyen 8 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

^a La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

^b Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia», «trombosis», «trombosis venosa profunda», «trombosis en la vena yugular», «trombosis venosa», «trombosis arterial», «trombosis venosa pélvica», «embolia periférica» y «embolia pulmonar», así como «trombosis en un dispositivo médico», dentro del SOC «Problemas relativos a productos».

^c Las reacciones adversa rash incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash generalizado», «rash papular», «eritema», «rash exfoliativo», «rash maculopapular» y «rash vesicular», así como «rash pustular» dentro del SOC «Infecciones e infestaciones».

^d Edema: incluye los términos preferentes «edema periférico», «edema», «edema generalizado», «edema debido a enfermedad cardiaca» y «edema de cara».

^e Dolor en el lugar de la inyección incluye los términos preferentes «dolor en la zona de inyección», «dolor en el lugar de aplicación», «dolor en la localización de un catéter», «dolor en la localización de una infusión» y «dolor en la zona de vasopunción».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pacientes con insuficiencia renal crónica

La apoplejía se reportó como frecuente en pacientes con IRC en TREAT.

En casos aislados, el anticuerpo neutralizante anti-eritropoyetina mediado por aplasia pura de células rojas (APCR) asociada con la terapia de Aranesp ha sido reportado principalmente entre pacientes con IRC tratada de forma subcutánea. Si se llega a diagnosticar APCR, se debe discontinuar la terapia con Aranesp y los pacientes no deben comenzar con otra proteína eritropoyética recombinante.

La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con IRC. Las reacciones de hipersensibilidad también se notificaron como muy frecuentes en los grupos placebo. Se han notificado, en la experiencia poscomercialización, reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.



Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa (ver Advertencias y precauciones). La frecuencia se evalúa de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con IRC.

En los datos poscomercialización se han notificado eventos de trombosis del acceso vascular (como complicación de acceso vascular, trombosis de fístula arteriovenosa, trombosis del injerto, trombosis de una derivación, complicación en la zona de la fístula arteriovenosa, etc.) en pacientes con IRC sometidos a diálisis. La frecuencia se estimó como poco frecuente a partir de los datos del ensayo clínico.

Pacientes con cáncer

La hipertensión se ha observado en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización (ver Advertencias y precauciones). La frecuencia se evaluó según los datos de ensayos clínicos como común en pacientes con cáncer y también fue común en los grupos de placebo.

Las reacciones de hipersensibilidad se observaron en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con cáncer. Las reacciones de hipersensibilidad también fueron muy comunes en los grupos de placebo. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con cáncer. Las convulsiones fueron comunes en los grupos de placebo.

Interacciones:

Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo, ciclosporina y tacrolimus. Si se administra Aranesp concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

Vía de administración: Subcutánea o Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Aranesp debe iniciarlo un médico con experiencia en las indicaciones arriba mencionadas.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Aranesp debe administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para garantizar la utilización de la dosis eficaz más baja autorizada de Aranesp que permita proporcionar control adecuado de los síntomas de anemia y el mantenimiento de concentraciones de hemoglobina menores o iguales a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica. En pacientes con una respuesta pobre de la hemoglobina a Aranesp, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

El tratamiento con Aranesp se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento.

Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Fase de corrección:

La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0,45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis también pueden administrarse las siguientes dosis iniciales en una inyección única por vía subcutánea: 0,75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas ó 1,5 µg/kg una vez al mes. Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dL (0,6 mmol/L) en cuatro semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada cuatro semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de



hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

Fase de mantenimiento:

En pacientes sometidos a diálisis, Aranesp se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada dos semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, se puede continuar administrando Aranesp como una inyección única una vez cada semana o una vez cada dos semanas o una vez al mes. En los pacientes tratados con Aranesp una vez cada dos semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Aranesp puede ser entonces administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a dos veces la dosis previa administrada una vez cada dos semanas.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1,25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo del índice de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Después de un ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes apropiados de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos tratados con r-HuEPO una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Aranesp ($\mu\text{g}/\text{semana}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp administrado cada dos semanas ($\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Aranesp se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aranesp debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dL (6,2 mmol/L)) con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL (7,5 mmol/L). Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad; por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La dosis inicial recomendada es de 500 μ g (6,75 μ g/kg) administrados una vez cada tres semanas, o bien una dosis de 2,25 μ g/kg de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de nueve semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con Aranesp se suspenderá aproximadamente cuatro semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 μ g, 300 μ g y 150 μ g.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8,1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Aranesp. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7,5 mmol/L) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50%.

Método de administración

Aranesp se administra de forma subcutánea o intravenosa, tal como se describe en la posología. Rotar las zonas de inyección e inyectar lentamente para evitar molestias en la zona de la inyección.

Aranesp se entrega listo para su uso en una jeringa prellenada. Las instrucciones de uso, manejo y eliminación se encuentran en la sección de Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse o administrarse en infusión con otros medicamentos.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 4 de diciembre del 2019, allegado mediante radicado No. 20191255947
- Información para Prescribir Versión 4 de diciembre del 2019, allegado mediante radicado No. 20191255947

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debe justificar el retiro de la indicación para anemia asociada a insuficiencia renal crónica en niños en Colombia.

Adicionalmente, una vez revisado el plan de gestión de riesgos "Core Risk Management Plan" Versión 8.0, se evidencia que el contenido del documento no está acorde con lo que se relaciona en la solicitud de la renovación, dado que no contempla las mismas indicaciones y por lo tanto no contempla los mismos riesgos.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala considera que el interesado debe presentar un PGR donde el contenido del mismo se aplique localmente. Tenga en cuenta que en Colombia no se usa SmPC ni CDS, por lo cual las medidas de minimización se deben relacionar con el inserto o información para prescribir.

Por último, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.14. ARANESP® 100 mcg SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA

Expediente : 20087648
Radicado : 20191255979
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0.5 mL de solución contiene 100 mcg de Darbepoetina Alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Hipertensión mal controlada.

Precauciones y advertencias:

General

Para mejorar la trazabilidad de los ESAs, el nombre comercial del agente estimulante de la eritropoyesis administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Aranesp. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp. En pacientes con IRC tratados con Aranesp, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y convulsiones.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Aranesp debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los ESAs y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se debe considerar la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas al tratamiento con epoetinas, incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales. Se han observado casos más graves con epoetinas de acción prolongada.

En el momento de la prescripción se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar atentamente las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar Aranesp inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha experimentado una reacción cutánea grave como el SSJ o la NET debido al uso de Aranesp, no se debe reiniciar el tratamiento con Aranesp en este paciente en ningún momento.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina, asociados con ESAs, incluyendo Aranesp. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con IRC tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Aranesp.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test de anticuerpos de anti-eritropoyetina. Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Aranesp, por lo que no se tienen datos disponibles de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y r-HuEPO, Aranesp se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Aranesp debe utilizarse con precaución en pacientes con anemia de células falciformes.

El uso indebido de Aranesp en personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Aranesp se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Aranesp.

El riesgo notificado de eventos vasculares trombóticos (EVT) debe sopesarse detenidamente frente a los beneficios que se obtendrán del tratamiento con darbepoetina alfa, especialmente en el caso de pacientes que presenten factores de riesgo de EVT, incluyendo obesidad o antecedentes de EVT (p. ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o accidente cerebrovascular).

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

Pacientes con insuficiencia renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección Posología y forma de administración. En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de eventos cardiovasculares graves o eventos cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron ESAs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a que dosis altas acumuladas de epoetina podrían asociarse con mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares serios. En pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a epoetina, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.



El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 mcg/L o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Aranesp. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Aranesp hasta que dichos niveles sean corregidos.

Pacientes con cáncer

Efecto sobre el crecimiento del tumor

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, el uso de Aranesp y otros ESAs ha mostrado:

- reducción del tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dL (8,7 mmol/L). El uso de ESAs no está indicado en esta población de pacientes.
- supervivencia global reducida y aumento del número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 a 14 g/dL (7,5 a 8,7 mmol/L).
- incremento del riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de ESAs no está indicado en esta población de pacientes.
- incremento del riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o muerte en un 9% en el grupo de epoetina alfa más el tratamiento habitual, según lo observado en un análisis primario e incremento del riesgo en un 15% no descartable estadísticamente en pacientes con cáncer de mama metastásico recibiendo quimioterapia, cuando el objetivo de la administración era conseguir un intervalo de concentración de hemoglobina de entre 10 y 12 g/dL (de 6,2 a 7,5 mmol/L).
- no inferioridad de la darbepoetina alfa frente a placebo en lo que respecta a la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado que recibían quimioterapia, cuando se administraba para conseguir un nivel de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L).

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará con base en la evaluación de la relación

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la expectativa de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente

En pacientes con tumores sólidos o patologías linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la sección Posología y forma de administración con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con Aranesp en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se detectó alteración en la fertilidad.

Debe tenerse precaución a la hora de prescribirlo a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si Aranesp se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Aranesp teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aranesp no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas identificadas y asociadas con Aranesp son hipertensión, apoplejía, eventos tromboembólicos, convulsiones, reacciones alérgicas, rash/eritema y aplasia pura de células rojas (APCR); ver Advertencias y precauciones.

El dolor en la zona de inyección se reportó como atribuible al tratamiento en los estudios donde Aranesp fue administrado con inyección subcutánea. La molestia en la zona de la inyección fue generalmente leve y transitoria en su naturaleza y ocurrió predominantemente luego de la primera inyección.

Lista tabulada de reacciones adversas

La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según clasificación por sistema y por órgano, y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los datos se presentan de forma separada para la IRC y los pacientes con cáncer que reflejan los perfiles diferentes de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Los datos presentados de ensayos controlados incluyen 1.357 pacientes de los cuales 766 fueron tratados con Aranesp y 591 con r-HuEPO. En el grupo tratado con Aranesp, el 83% de los pacientes estaban recibiendo diálisis y el 17% no estaban recibiendo diálisis. La apoplejía fue identificada como una reacción adversa en un estudio clínico adicional (TREAT).

La incidencia de reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida ^{2*}	Aplasia Pura de Células Rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente*	Hipersensibilidad ^a
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Apoplejía ^b
	Poco frecuente ^{1*}	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos ^c
	Poco frecuente ¹	Trombosis en el acceso vascular para diálisis ^d
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash/eritema ^e
	Desconocida ²	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección
	Poco frecuente ¹	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Fuente: se incluyen 5 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con tratamiento activo, excepto en el caso de la apoplejía, que se identificó como reacción adversa en el estudio TREAT.

¹ Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento Guideline on Summary of Product Characteristics (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fue determinada utilizando ‘Regla de tres’.

² La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

^a La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

^b La apoplejía incluye los términos preferentes «apoplejía hemorrágica», «apoplejía isquémica», «accidente cerebrovascular» y «apoplejía en evolución».

^c Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia arterial», «tromboflebitis», «trombosis» y «trombosis venosa en miembro».

^d La trombosis en el acceso vascular para diálisis incluye todas las reacciones adversas de la Consulta MedDRA de Amgen (AMQ) «Trombosis en el acceso vascular para diálisis».

^e La reacción adversa Rash/eritema incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash macular», «rash generalizado», «eritema».

Pacientes con cáncer

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de datos agrupados de ocho estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de Aranesp con un total de 4.630 pacientes (Aranesp 2.888, placebo 1.742). Los pacientes con tumores sólidos (p. ej., en cáncer de pulmón, de mama, de colon y de ovarios) y malignidades linfoides (p. ej., linfoma, mieloma múltiple) fueron incluidos en los estudios clínicos.

La incidencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por sistema y órgano de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Hipersensibilidad ^a
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente ¹	Convulsiones
Trastornos cardíacos	Frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuente	Eventos tromboembólicos ^b , incluida la embolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash/eritema ^c
	Desconocida ²	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel,
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Edema ^d
	Frecuente	Dolor en el sitio de inyección ^e
	Poco frecuente ¹	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

¹ Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento Guideline on Summary of Product Characteristics (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fueron determinadas con el principio «Regla de tres».

² La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

Fuente: se incluyen 8 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

^a La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

^b Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia», «trombosis», «trombosis venosa profunda», «trombosis en la vena yugular», «trombosis venosa», «trombosis arterial», «trombosis venosa pélvica», «embolia periférica» y «embolia pulmonar», así como «trombosis en un dispositivo médico», dentro del SOC «Problemas relativos a productos».

^c Las reacciones adversas rash incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash generalizado», «rash papular», «eritema», «rash exfoliativo», «rash maculopapular» y «rash vesicular», así como «rash pustular» dentro del SOC «Infecciones e infestaciones».

^d Edema: incluye los términos preferentes «edema periférico», «edema», «edema generalizado», «edema debido a enfermedad cardíaca» y «edema de cara».

^e Dolor en el lugar de la inyección incluye los términos preferentes «dolor en la zona de inyección», «dolor en el lugar de aplicación», «dolor en la localización de un catéter», «dolor en la localización de una infusión» y «dolor en la zona de vasopunción».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pacientes con insuficiencia renal crónica

La apoplejía se reportó como frecuente en pacientes con IRC en TREAT.



En casos aislados, el anticuerpo neutralizante anti-eritropoyetina mediado por aplasia pura de células rojas (APCR) asociada con la terapia de Aranesp ha sido reportado principalmente entre pacientes con IRC tratada de forma subcutánea. Si se llega a diagnosticar APCR, se debe discontinuar la terapia con Aranesp y los pacientes no deben comenzar con otra proteína eritropoyética recombinante.

La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con IRC. Las reacciones de hipersensibilidad también se notificaron como muy frecuentes en los grupos placebo. Se han notificado, en la experiencia poscomercialización, reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa (ver Advertencias y precauciones). La frecuencia se evalúa de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con IRC.

En los datos poscomercialización se han notificado eventos de trombosis del acceso vascular (como complicación de acceso vascular, trombosis de fístula arteriovenosa, trombosis del injerto, trombosis de una derivación, complicación en la zona de la fístula arteriovenosa, etc.) en pacientes con IRC sometidos a diálisis. La frecuencia se estimó como poco frecuente a partir de los datos del ensayo clínico.

Pacientes con cáncer

La hipertensión se ha observado en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se evaluó según los datos de ensayos clínicos como común en pacientes con cáncer y también fue común en los grupos de placebo.

Las reacciones de hipersensibilidad se observaron en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con cáncer. Las reacciones de hipersensibilidad también fueron muy comunes en los grupos de placebo. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con cáncer. Las convulsiones fueron comunes en los grupos de placebo.

Interacciones:

Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo, ciclosporina y tacrolimus. Si se administra Aranesp

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

Vía de administración: Subcutánea o Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Aranesp debe iniciarlo un médico con experiencia en las indicaciones arriba mencionadas.

Posología

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Aranesp debe administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para garantizar la utilización de la dosis eficaz más baja autorizada de Aranesp que permita proporcionar control adecuado de los síntomas de anemia y el mantenimiento de concentraciones de hemoglobina menores o iguales a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica. En pacientes con una respuesta pobre de la hemoglobina a Aranesp, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

El tratamiento con Aranesp se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento.

Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Fase de corrección:

La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0,45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis también pueden administrarse las siguientes dosis iniciales en una

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inyección única por vía subcutánea: 0,75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas ó 1,5 µg/kg una vez al mes. Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dL (0,6 mmol/L) en cuatro semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada cuatro semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

Fase de mantenimiento:

En pacientes sometidos a diálisis, Aranesp se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada dos semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, se puede continuar administrando Aranesp como una inyección única una vez cada semana o una vez cada dos semanas o una vez al mes. En los pacientes tratados con Aranesp una vez cada dos semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Aranesp puede ser entonces administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a dos veces la dosis previa administrada una vez cada dos semanas.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1,25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo del índice de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Después de un ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes apropiados de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos tratados con r-HuEPO una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Aranesp ($\mu\text{g}/\text{semana}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp administrado cada dos semanas ($\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Aranesp se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer

Aranesp debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina $\leq 10 \text{ g/dL}$ ($6,2 \text{ mmol/L}$)) con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL ($7,5 \text{ mmol/L}$). Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad; por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL ($6,2 \text{ mmol/L}$) y 12 g/dL ($7,5 \text{ mmol/L}$). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL ($7,5 \text{ mmol/L}$); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL ($7,5 \text{ mmol/L}$).

La dosis inicial recomendada es de $500 \mu\text{g}$ ($6,75 \mu\text{g}/\text{kg}$) administrados una vez cada tres semanas, o bien una dosis de $2,25 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de nueve semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con Aranesp se suspenderá aproximadamente cuatro semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre $500 \mu\text{g}$, $300 \mu\text{g}$ y $150 \mu\text{g}$.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL ($7,5 \text{ mmol/L}$) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL ($8,1 \text{ mmol/L}$) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Aranesp. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL ($7,5 \text{ mmol/L}$) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL ($1,25 \text{ mmol/L}$) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50%.



Método de administración

Aranesp se administra de forma subcutánea o intravenosa, tal como se describe en la posología. Rotar las zonas de inyección e inyectar lentamente para evitar molestias en la zona de la inyección.

Aranesp se entrega listo para su uso en una jeringa prellenada. Las instrucciones de uso, manejo y eliminación se encuentran en la sección de Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse o administrarse en infusión con otros medicamentos.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 4 de diciembre del 2019, allegado mediante radicado No. 20191255979
- Información para Prescribir Versión 4 de diciembre del 2019, allegado mediante radicado No. 20191255979

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debe justificar el retiro de la indicación para anemia asociada a insuficiencia renal crónica en niños en Colombia.

Adicionalmente, una vez revisado el plan de gestión de riesgos "Core Risk Management Plan" Versión 8.0, se evidencia que el contenido del documento no está acorde con lo que se relaciona en la solicitud de la renovación, dado que no contempla las mismas indicaciones y por lo tanto no contempla los mismos riesgos.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala considera que el interesado debe presentar un PGR donde el contenido del mismo se aplique localmente. Tenga en cuenta que en Colombia no se usa SmPC ni CDS, por lo cual las medidas de minimización se deben relacionar con el inserto o información para prescribir.

Por último, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.15. LIOTON® 1000 UI/g GEL

Expediente : 206903
Radicado : 20191256007
Fecha : 20/12/2019
Interesado : A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riuniti S.R.L.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada 100 g de gel contiene 100.000 UI de Heparina Sódica

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones:

Síndromes varicosos y sus complicaciones; flebotrombosis, tromboflebitis, periflebitis superficiales, úlceras varicosas. Varicoflebitis post-operatorias, secuelas dérmicas de safenectomía. Traumas y contusiones; infiltrados y edemas localizados, hematomas subcutáneos. Afecciones traumáticas de los aparatos músculo-esquelético y cápsula-ligamentos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad hacia el principio activo o a uno de los ingredientes de la fórmula. No utilizarse en personas con tendencia a hemorragias, trombocitopenia. Lioton 1000 UI/g Gel no se utilizará en caso de hemorragias, heridas abiertas e infectadas. No poner en contacto con mucosas.

Precauciones y advertencias:

Precauciones generales:

La decisión de utilizar Lioton 1000 UI/g Gel cuando existe un sangrado debe ser evaluada cuidadosamente. La administración de heparina puede alargar el tiempo de protrombina en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales.

El uso por tiempo prolongado de productos para uso tópico, puede dar origen a fenómenos de sensibilidad; en tal caso hay que interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada.

Lioton 1000 UI/g Gel no influye sobre el sistema nervioso central y no tiene efecto sobre la aptitud al conducir un vehículo y/o utilizar máquinas de precisión.

Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

Estudios controlados realizados en animales experimentales o mujeres embarazadas no están disponibles. Dado que la heparina no cruza la barrera placentaria no pasa a la leche materna, no es previsible esperar un efecto teratogénico directo sobre el feto humano y no existe ningún Índice de riesgo durante el periodo de lactancia. Hasta ahora, no se disponen de estudios relativos a los posibles efectos de Lioton 1000 UI/g Gel sobre los lactantes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas presentadas con mayor frecuencia con Lioton 1000 UI/g Gel son: dermatitis por contacto, irritación local, fenómenos alérgicos locales y prurito. Con menor frecuencia se ha descrito la aparición de eritema, dermatosis, sequedad cutánea, ardor, sensación de frío y urticaria. Muy raramente se ha descrito la posibilidad de necrosis cutánea en la zona de aplicación. El uso por tiempo prolongado de productos para uso tópico, puede ocasionar fenómenos de sensibilidad.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Aunque con Lioton 1000 UI/g Gel no es previsible el riesgo de interacción dada la vía de administración del preparado y la baja absorción del principio activo, en la bibliografía se encuentran descritas las siguientes interacciones farmacológicas con la heparina administrada por vía oral o parenteral:

Afectación de la función plaquetaria con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, dextrano, dipiridamol, estos pueden aumentar el riesgo de hemorragias y se deben administrar con precaución en pacientes que reciben heparina. A su vez, en el efecto anticoagulante de la heparina pueden interferir otros compuestos como nitroglicerina, glucósidos cardíacos, nicotina, quinina y tetraciclinas.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Aplicar 3 a 10 cm de gel sobre el área afectada de 1 a 3 veces al día y frotar ligeramente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 12 / 2019 allegado mediante radicado No. 20191256007
- Información para Prescribir Versión 12 / 2019 allegado mediante radicado No. 20191256007

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debe allegar la actualización de la información de estudios clínicos de adecuada calidad metodológica que soporte las indicaciones actualmente aprobadas en el Registro Sanitario, así como a las propuestas en esta radicación.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.16. HUMIRA® AC

Expediente : 19939766
Radicado : 20191163934
Fecha : 26/08/2019
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada y vial de 0.8 mL cada uno contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica y artritis temprana.

Humira 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.

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) Humira 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.

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Humira 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

Humira está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveitis

Humira está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos, en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Humira está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis relacionada con entesitis

Humira está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Humira está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría

Humira está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

- Humira no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Humira o a cualquiera de sus excipientes.
- Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas.
- Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Humira. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira antes de comenzar la terapia.



Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Humira.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Humira. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Humira, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Humira. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)*.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Humira, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Humira en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Humira. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Humira cuya prueba de tamizaje para la

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Humira deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira.

* Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Humira. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Humira y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo Humira, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre-existentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Humira, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Humira. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Humira.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso post-comercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con Humira en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de Humira.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con Humira. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Humira en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con Humira, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Humira, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de Humira en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con Humira 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 Humira 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 Humira y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira.

Los pacientes que se tratan con Humira 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 Humira.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Humira no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otros antagonistas del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben Humira. Humira debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). Humira está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con Humira debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con Humira puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Humira fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con Humira, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Reacciones adversas:

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (incluyendo Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis

Humira fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan Humira.

Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron Humira y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con Humira y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 4 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 4: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por Micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre)
	Poco común	Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal
	Poco común	Nicturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)
		Dolor en el pecho, Edema.
	Común	Inflamación
	Poco común	

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveitis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con Humira presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con Humira y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con Humira y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con Humira después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con Humira en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por Pneumocystis carinii, aspergilosis y listeriosis).



Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con Humira realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con Humira realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa. Durante las partes controladas de los ensayos pivote con Humira en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con Humira versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con Humira y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con Humira y 3.2 (1.3, 7.6)) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con Humira y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con Humira y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían Humira al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con Humira y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con Humira en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo Humira. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de Humira debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de Humira (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con Humira y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre Humira y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de Humira (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con Humira y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de Humira (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con Humira y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de Humira (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con Humira y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de Humira (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con Humira y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de Humira (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con Humira y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de Humira en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 6.1% de los pacientes tratados con Humira y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de ALT ≥ 3

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

x LSN en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de Humira en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones ALT ≥ 3 x ULN ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira-tratados y 2.4% en los pacientes control-tratados.

No ocurrieron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en los estudios de Fase 3 de Humira en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con con ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes post-mercadeo de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de Humira y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con Humira.

Reacciones Adversas Adicionales De la Vigilancia Post-comercialización o Ensayos Clínicos de Fase IV

Se reportaron eventos adversos durante el uso de Humira después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de Humira.

Tabla 5: Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas (**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira	

Interacciones:

Cuando se administró Humira a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de Humira ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre Humira y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró Humira con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidroclorequina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

La administración concurrente de bloqueadores de TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, en comparación con los bloqueadores del TNF solos. Esta combinación no ha demostrado mayor beneficio clínico. No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y abatacep.

La administración concurrente de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro agente bloqueador de TNF se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones graves, un mayor riesgo de neutropenia y ningún beneficio adicional. Por lo tanto, No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y anakinra.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco
No existe interferencia conocida entre Humira y las pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adultos



Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de Humira para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.



Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de Humira recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs)	10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con AIJ poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis de Humira recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular													
Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)													

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal.

Un PEN de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de Humira en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis														
Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)													
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	
80	0.2	0.3	0.3	0.3										
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4								
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5						
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6			
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)														

Humira no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento:

- 20 mg en semanas alternas. Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para la dosis de mantenimiento.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento:

- 40 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Humira no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de Humira es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de Humira en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de Humira en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Preparación de Humira

Humira debe utilizarse según la guía y supervisión médica. Los pacientes pueden autoinyectarse Humira si su médico determina su conveniencia y con seguimiento médico, si es necesario, después de entrenamiento adecuado en las técnicas de inyección subcutánea.

Los sitios de autoinyección incluyen el muslo o el abdomen. Deben rotarse los sitios de inyección. Las nuevas inyecciones nunca deberán aplicarse en áreas donde la piel esté sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

Antes de su administración, los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Humira no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o vial.

Todo producto no utilizado o el material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Uso pediátrico

Humira no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento Humira en pacientes pediátricos para otras indicaciones diferentes a la artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos y psoriasis pediátrica en placa.



Uso geriátrico

Del número total de sujetos en los estudios clínicos llevados a cabo con Humira, el 9.4% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente 2.0% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Para esta población no se requieren ajustes en la dosificación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191163934
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191163934

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.17. ENGERIX®-B 20 SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 34354
Radicado : 20191225293
Fecha : 15/11/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada mL contiene 20 mcg de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B purificado (HBSAG) equivalente a 20 UG derivada de plasma

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Engerix-B está indicada para la inmunización activa contra la infección del virus de la hepatitis B (VHB) causada por todos los subtipos conocidos, en sujetos de todas las edades que se consideren en riesgo de estar expuestos al VHB. Puede esperarse que la hepatitis D también se prevenga por medio de la inmunización con Engerix-B, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no ocurre en ausencia de infección de hepatitis B.

Contraindicaciones:

Engerix-B no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna, o a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de Engerix-B.

La infección por el VIH no está considerada como una contraindicación para la vacunación contra hepatitis B.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otras vacunas, la administración de Engerix-B debe posponerse en sujetos que padezcan de enfermedad aguda febril severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización.

Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que exista la infección no diagnosticada al momento de la inmunización. La vacuna puede no prevenir la infección de hepatitis B en dichos casos.

La vacuna no evitará infecciones provocadas por otros patógenos que se sabe que infectan el hígado, tales como el virus de la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E.

La respuesta inmune a las vacunas de hepatitis B está relacionada con diversos factores, incluyendo edad mayor, sexo masculino, obesidad, tabaquismo y vía de administración. Pueden considerarse dosis adicionales en sujetos que pueden responder menos a la administración (por ejemplo: más de 40 años de edad, etc) de las vacunas de la hepatitis B.

En pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes en hemodiálisis, pacientes infectados con VIH y personas con un sistema inmunológico alterado, pueden no obtenerse títulos adecuados de anticuerpos anti-HBs después del curso de inmunización primaria y por lo tanto, dichos pacientes pueden requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y supervisión apropiada siempre debe estar disponible en el caso infrecuente de producirse reacciones anafilácticas después de 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.

Engerix-B no debe aplicarse en la región glútea o por vía intradérmica, ya que esto puede dar como resultado una respuesta inmune más baja.

Engerix-B no deberá bajo ninguna circunstancia administrarse por vía intravascular.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todas las personas vacunadas.

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 impedir ni retrasar.

Reacciones adversas:

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 300 pacientes

Las frecuencias se comunican como:

Muy frecuentes:	($\geq 1/10$)
Frecuentes:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Poco frecuentes:	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Raras:	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Muy raras:	($< 1/10.000$) incluyendo notificaciones aisladas

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tipo de Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
Ensayos clínicos		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Rara	Linfadenopatía
Trastornos de la nutrición y el metabolismo	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea (muy frecuente con la formulación de 10), somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Parestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rara	Exantema, prurito, urticaria
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia
	Rara	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Inflamación en el sitio de inyección, malestar, reacción en el sitio de inyección (como induración), fiebre ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)
	Poco frecuente	Síntomas pseudo-gripales
Datos de post-marketing		
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Trombocitopenia	
Trastornos inmunológicos	Anafilaxis, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero	
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, convulsiones, hipoestesia, encefalitis, encefalopatía, neuropatía, neuritis	
Trastornos vasculares	Hipotensión, vasculitis	
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular	

En un ensayo comparativo en sujetos de 11 años a 15 años de edad inclusive, la incidencia de síntomas locales y generales solicitados comunicados después de un esquema de dos dosis de Engerix-B 20 µg fue globalmente similar a la incidencia comunicada después del esquema convencional de tres dosis de Engerix-B 10 µg.

Interacciones:

La administración simultánea de Engerix-B y una dosis estándar de IgHB no da como resultado títulos bajos de anticuerpos anti-HBs, siempre y cuando se administren en sitios diferentes.



Engerix-B puede administrarse concomitantemente con DTP, DT y/o vacunas contra la poliomielitis, si esto se ajusta adecuadamente con el esquema de inmunización recomendado por las Autoridades de Salud del país.

Engerix-B también puede administrarse conjuntamente con las vacunas contra sarampión-parotiditis-rubéola, Haemophilus influenzae tipo b, hepatitis A y BCG.

Engerix-B puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra el Papilomavirus Humano (HPV) (Cervarix).

La administración de Engerix-B al mismo tiempo que Cervarix no ha mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos de HPV. Las medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos anti HBs fueron más bajas en la coadministración, pero se desconoce la importancia clínica de esta observación debido a que los índices de seroprotección no se vieron afectados. La proporción de sujetos que alcanzaron niveles de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml fue de 97.9% para la vacunación concomitante y de 100% para Engerix-B solo.

Las distintas vacunas inyectables siempre deberán aplicarse en diferentes sitios.

Intercambiabilidad de vacunas de la hepatitis B

Engerix-B puede utilizarse para completar un esquema de inmunización primaria iniciado ya sea con vacunas contra hepatitis B derivadas de plasma o con otras producidas mediante ingeniería genética, o como una dosis de refuerzo en sujetos que hayan recibido previamente un curso de inmunización primaria con vacunas contra hepatitis B derivadas de plasma o con otras producidas mediante ingeniería genética.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Vacuna de la dosis de 20 μ g. La dosis de 20 μ g (en 1.0 ml de suspensión) es para el uso en sujetos de 20 años o mayores.

Vacuna de la dosis de 10 μ g. La dosis de 10 μ g (en 0.5 ml de suspensión) es para el uso en recién nacidos, lactantes y niños hasta 19 años de edad inclusive.

Sin embargo, la vacuna de 20 μ g también se puede utilizar en sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, en forma de un programa de 2 dosis en casos de bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando pueda garantizarse el cumplimiento con el ciclo completo de vacunación.

Programa de vacunación primario

– Todos los sujetos:

Un programa de 0, 1 y 6 meses proporciona una protección óptima en el mes 7 y produce títulos de anticuerpos altos. Un programa acelerado, con inmunización a los 0, 1 y 2 meses, protegerá de forma más rápida, y se espera que invite a un mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Con este programa, deberá administrarse una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar la protección a largo plazo, ya que los títulos después de la tercera dosis son menores que los obtenidos después del programa de 0, 1 y 6 meses. En lactantes, este programa permitirá la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis B con otras vacunas infantiles.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sujetos de 20 años de edad y mayores:

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se requiera una inducción de la protección incluso más rápida, por ej., personas que viajan a áreas muy endémicas y quienes comienzan un ciclo de vacunación contra la hepatitis B el mes anterior a marcharse, se podrá seguir un programa de tres inyecciones intramusculares que se administrarán los días 0, 7 y 21. Cuando se aplica este programa, se recomienda una cuarta dosis 12 meses después de la primera dosis.

- Sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive:

Se podrá administrar la vacuna de 20 µg a sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, conforme a un programa de 0 y 6 meses. Sin embargo, en este caso, es posible que no se obtenga una protección contra la hepatitis B hasta después de la segunda dosis. Por lo tanto, sólo se debe seguir este programa cuando haya un bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando se pueda garantizar que se va a completar el ciclo de vacunación de dos dosis. Si no se pueden garantizar las dos condiciones (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis, viajeros a áreas endémicas y personas en contacto cercano con sujetos infectados), deberá seguirse el esquema de 3 dosis o el acelerado de la vacuna de 10 µg.

- Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de 16 años y mayores:

El programa de inmunización primaria para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis, es cuatro dosis dobles [4 x (2 x 20 µg)] el día elegido, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses de la fecha de la primera dosis. Deberá ajustarse el programa de inmunización para garantizar que el título de anticuerpos contra la hepatitis B permanezca igual o mayor que el nivel de protección aceptado de 10 UI/l.

- Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de hasta 15 años de edad inclusive, incluyendo a recién nacidos:

Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes en hemodiálisis, tienen una respuesta inmunitaria menor a las vacunas de la hepatitis B. Se puede utilizar el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o de 0, 1 y 6 meses de Engerix-B 10 µg. En base a la experiencia en adultos, la vacunación con una dosis mayor de antígenos puede mejorar la respuesta inmunitaria. Hay que considerar la realización de pruebas serológicas después de la vacunación. Podrán ser necesarias dosis adicionales de vacuna para garantizar un nivel de protección contra la hepatitis B ≥ 10 UI/l.

- Sospecha de exposición o exposición conocida al VHB:

En circunstancias en las que la exposición al VHB se haya producido recientemente (por ejemplo, pinchazo con una aguja contaminada), se puede administrar la primera dosis de Engerix-B simultáneamente con inmunoglobulina contra la hepatitis B (IgHB), que se debe administrar, no obstante, en un lugar diferente. Se aconseja el programa de inmunización de 0, 1, 2 y 12 meses.

- Recién nacidos cuyas madres sean portadoras del VHB:

La inmunización con Engerix-B (10 µg) de estos recién nacidos deberá iniciarse al nacer, y deberá seguirse uno de los dos programas de inmunización. Podrá utilizarse el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o el de 0, 1 y 6 meses; sin embargo, el primer programa proporciona una respuesta inmune más rápida. Cuando estén disponibles, deberán administrarse IgHB

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de forma simultánea con Engerix-B en un lugar de inyección distinto, ya que así se podrá aumentar la eficacia protectora.

Estos esquemas de inmunización pueden ajustarse para adaptarlos a las prácticas locales de inmunización respecto a la edad recomendada de administración de otras vacunas infantiles.

Dosis de refuerzo

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, algunos programas oficiales de vacunación recomiendan en la actualidad una dosis de refuerzo que debe respetarse.

Para pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos, se recomiendan dosis de refuerzo para asegurar un nivel de anticuerpos ≥ 10 UI/l.

Existen datos disponibles sobre la dosis de refuerzo, que indican que ésta se tolera de la misma forma que el ciclo de vacunación primario.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión GDS 14-IP110 (4 noviembre 2014)
- Información para Prescribir Versión GDS 14-IP110 (4 noviembre 2014)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora que debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.18. ENBREL 25mg

Expediente : 19901547
Radicado : 20191059478 / 20201009746
Fecha : 20/01/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada mL contiene 25mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: (Del documento)

Artritis reumatoide

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. Enbrel® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

Enbrel® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Artritis juvenil idiopática

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Enbrel® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Enbrel® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

Psoriasis en placas

Enbrel® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Psoriasis pediátrica en placas

Enbrel® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias.



Contraindicaciones: (Del Documento)

Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis.

El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

Precauciones y advertencias:

Infecciones:

Durante la utilización de Enbrel® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos). También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Enbrel® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de Enbrel® debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Enbrel® en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración concomitante de Enbrel® y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Granulomatosis de Wegener:

En un estudio controlado con placebo con 180 pacientes que padecían de Granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluidas la ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron Enbrel® experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica:

En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con Enbrel® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], Enbrel® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Enbrel® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de Enbrel®. No se recomienda la utilización de Enbrel® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan Enbrel® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada.

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada y del autoinyector contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o las personas a cargo de su cuidado deben contactar a su médico antes de usar Enbrel® si la cubierta de la aguja va a ser manipulada por alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex, o si se va a administrar Enbrel® a dichas personas.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe considerarse en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Existe un posible riesgo de aparición de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferentes a melanomas con el uso de los inhibidores de los factores de necrosis tumoral.

Información adicional para los pacientes

- Los Bloqueadores TNF α pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.
- Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- Los pacientes deben leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF α .
- Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNF α .

Información adicional para los profesionales de la salud

- ** Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.
- ** El riesgo de infección con los patógenos bacterianos Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.
- ** Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF α se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.
- ** Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.
- ** Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.
- ** Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .
- ** La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.
- ** Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

Precauciones

- **Reacciones alérgicas:**
Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de Enbrel®. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con Enbrel® debe discontinuarse inmediatamente.
- **Inmunosupresión:**
Las terapias anti-TNF, como Enbrel®, pueden afectar las defensas huésped contra infecciones y las neoplasias malignas debido a que el TNF actúa como mediador en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta celular inmune.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel)

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han recibido reportes durante el período post-comercialización sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. En las fases controladas de los estudios clínicos con antagonistas-TNF, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron un antagonista-TNF comparados con los pacientes de control. Sin embargo, la aparición de casos fue poco frecuente, y el período de investigación de los pacientes del grupo placebo fue menor que el de los pacientes que recibieron la terapia con el antagonista-TNF. Se informaron casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas TNF, existe un riesgo incrementado de eventos de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad y de larga duración, la cual complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de los ensayos clínicos de artritis reumatoide con Enbrel® no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Las neoplasias malignas (en particular los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunas mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del TNF incluido Enbrel®. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo simultáneamente inmunosupresores.

Con base en el conocimiento actual, no se puede descartar un posible riesgo para el desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores malignos hematopoyéticos o sólidos en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF que incluían a Enbrel®. Se han reportado muy infrecuentemente casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con Enbrel®, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían Enbrel®, en particular los pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con Enbrel®. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con Enbrel® con historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Enbrel® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyéndose un cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de una discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de Enbrel®.

Formación de autoanticuerpos:

El tratamiento con Enbrel® puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas:

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes recibieron también una vacuna neumocócica polisacárida multivalente a la semana 4. En este estudio, la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Enbrel® tuvieron respuesta inmune de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían Enbrel®. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben

Acta No. 05 de 2020 SEMNINMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con Enbrel®. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con Enbrel®.

Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos doble ciego que evalúen la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumentos en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con Enbrel®

Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido el síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se realiza una terapia con Enbrel® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo Enbrel®. También ha habido reportes raros (<0,1%) de nueva aparición de ICC, incluida ICC en pacientes sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de Enbrel® en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia el empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Enbrel®. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al TNF alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen Enbrel® en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Enbrel®, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de eliminación del Enbrel® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

En pacientes que se encontraban recibiendo Enbrel® se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido lo que ha conllevado a demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores. Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B en pacientes que fueron infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-TNF incluyendo Enbrel® de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos supresores del sistema inmune, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de la hepatitis B.



Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-TNF.

Debe tenerse precaución cuando Enbrel® sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Empeoramiento de la hepatitis C:

Se han presentado reportes de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes que recibían Enbrel®, aunque una relación de causalidad con Enbrel® no ha sido establecida.

Tuberculosis

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo Enbrel®, se ha observado tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extra pulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Enbrel®, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes de la terapia con Enbrel®. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Enbrel® han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Enbrel® para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo los pacientes negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada de tuberculosis.

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

Se han presentado reportes de hipoglicemia después del inicio de Enbrel® en pacientes que están recibiendo medicamentos para la diabetes, en algunos de estos pacientes es necesaria la reducción del medicamento antidiabético.

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):

Se han presentado reportes de EII en pacientes con AIJ tratados con Enbrel®, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con Enbrel® no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Reacciones adversas:

Pacientes adultos:

La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de Enbrel® como en los de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección:

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con Enbrel® tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección. Durante la experiencia post-comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con Enbrel®.



Infecciones:

Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zoster), bacterianas (incluidas infecciones por *Listeria* y *Legionella*) e infecciones micobacterianas atípicas). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*.

En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel®, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para Enbrel® y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas.

Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con Enbrel® puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:

En el período post-comercialización se han recibido reportes sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. Se han reportado neoplasias malignas en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener.

Enfermedad pulmonar intersticial

En estudios clínicos controlados de etanercept a través de todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben etanercept sin metotrexato de manera concomitante fue 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia poco común). Ha habido reportes post comercialización de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales han tenido resultados fatales.

Aumento de las enzimas hepáticas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco común). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune

En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). En las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común).

Autoanticuerpos

En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (>1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con Enbrel® que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con Enbrel® en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Han sido descritos en pacientes reportes de eventos raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide (RA) positivo, que han desarrollado autoanticuerpos adicionales junto con un síndrome lúpico o erupción compatible con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por la presentación clínica y biopsia.

Interacciones:

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con Enbrel® (datos históricos). Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra versus los pacientes tratados con Enbrel® únicamente.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Tratamiento concurrente con sulfasalazina: En un estudio clínico se adicionó Enbrel® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con Enbrel® solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Sin interacciones

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando Enbrel® fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de Enbrel®. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamentosas de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de Enbrel® administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg (administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de Enbrel® dos veces a la semana (72 a 96 horas de diferencia) como inyección subcutánea. En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®. Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

- Población pediátrica:

La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños (≥ 2 a <18 años): 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños <2 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores)

Niños (>6 a <18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe discontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- Ancianos (≥ 65 años de edad):

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro hepático:

No se requiere ajuste de la dosis.

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. 2019014897 emitido mediante Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.6.19. KOATE® D.V.I. 1000 UI

Expediente : 19900494
Radicado : 20181193614 / 20201023805
Fecha : 07/02/2020
Interesado : Grifols Therapeutics LLC

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación 1000UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia clásica (hemofilia A) (deficiencia congénita del factor VIII) Deficiencia adquirida del factor VIII, Hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII.

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. 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.

Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un solo uso. Deseche todos los utensilios para la administración incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias

Koate-DVI está elaborado de plasma humano. Los productos elaborados de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, que pueden causar enfermedades. El riesgo de la transmisión de agentes infecciosos por medio de tales productos se ha reducido investigando la exposición previa de los donantes de plasma a ciertos virus, realizando análisis para detectar si el donante tiene ciertas infecciones víricas en ese momento e inactivando y/o eliminando ciertos virus. A pesar de estas medidas, como este producto es elaborado de sangre humana, puede llevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos, como por ejemplo virus, y teóricamente el agente de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). El médico o el proveedor de atención médica debe reportar a Grifols Therapeutics Inc. [1-800-520-2807] TODAS las infecciones que crea que pueden haberse transmitido por este producto. El médico deberá discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de recetar o administrar el producto al paciente.

Las personas que reciben infusiones de productos de sangre o de plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de algunas infecciones víricas, especialmente la hepatitis C. Se enfatiza que la vacunación contra la hepatitis B es esencial para pacientes con hemofilia y se recomienda que esta vacunación se efectúe al nacer o al diagnosticarse esta enfermedad. Se recomienda también la vacunación contra la hepatitis a aquellos pacientes hemofílicos que son seronegativos a la hepatitis A.

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (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. (12) Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada. En aquellos pacientes que presenten altos títulos de inhibidores puede ser necesario el uso de productos alternativos para el tratamiento, tales como los concentrados de complejo factor IX, el factor antihemofílico (porcino) o el complejo coagulante anti-inhibidor. Terapia de tolerancia inmune usando dosis repetidas de concentrados de factor VIII administradas frecuentemente en un programa predeterminado puede resultar en la erradicación del inhibidor del 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 tolerancia inmune.

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. 2019014945 emitido mediante Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 08942291 (Rev. Abril 2013) allegado mediante radicado No. 20181193614

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.

3.6.20 TYSABRI®

Expediente : 20006016
Radicado : 20191103305 / 20201029217
Fecha : 14/02/2020
Interesado : Biib Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 20mg de Natalizumab

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Tysabri® está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos un tratamiento completo y adecuado con una terapia modificadora de la enfermedad (TME)
- Pacientes con EM grave de evolución rápida definida por 2 ó más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 ó más lesiones reforzadas con Gd en la RM cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos).
- En combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

Precauciones y advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- LMP y SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)
- Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas
- Hipersensibilidad
- Tratamiento concomitante con inmunodepresores
- Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras
- Inmunogenicidad
- Eventos hepáticos
- Interrupción del tratamiento con Tysabri®
- Contenido de sodio en Tysabri®
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia del médico y personal especializado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de Tysabri® se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por el virus JC (VJC) que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Debido al aumento del riesgo de LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento con Tysabri®, deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente. Los pacientes deben ser monitoreados en intervalos regulares durante el tratamiento y deben ser instruidos, junto con las personas a cargo de su cuidado, sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP. El virus JC también causa neuropatía de células granulares asociado al virus JC (GCN, por sus siglas en inglés), que se ha reportado en pacientes tratados con Tysabri®. Los síntomas de la GNC son similares a los síntomas de la LMP (es decir, síndrome cerebeloso).

Los factores de riesgo citados a continuación se asocian a un aumento del riesgo de LMP.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Presencia de anticuerpos anti-VJC
- Duración del tratamiento, especialmente mayor de 2 años. Uso de inmunosupresores previo al tratamiento con Tysabri®.

Los pacientes que tienen anticuerpos anti-VJC positivos tienen un mayor riesgo de sufrir LMP en comparación con los pacientes que tienen anticuerpos anti-VJC negativos. Los pacientes que presentan los tres factores de riesgo para LMP (es decir, los que tienen anticuerpos anti-VJC positivos y han recibido más de 2 años de tratamiento con Tysabri® y han recibido tratamiento inmunosupresor previo) tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir LMP.

En los pacientes tratados con Tysabri® que son positivos para anticuerpos anti-VJC y que no utilizaron inmunosupresores anteriormente, el grado de respuesta de anticuerpos anti VJC (índice) está asociado con grado de riesgo para presentar LMP.

En pacientes que se considera en riesgo alto, el tratamiento con Tysabri® debe continuar solamente si los beneficios superan los riesgos. Para conocer el cálculo del riesgo de LMP en los diferentes subgrupos de paciente, favor de referirse a la Guía de información y de manejo para el médico.

Prueba de anticuerpos anti-VJC

La determinación de anticuerpos anti-VJC, proporciona información útil para estratificar el riesgo del tratamiento con Tysabri®. Se recomienda determinar en suero los anticuerpos anti-VJC antes de iniciar el tratamiento con Tysabri® o en los pacientes en tratamiento con Tysabri® cuando no se conozca el estado de anticuerpos. Incluso los pacientes negativos para anticuerpos anti-VJC pueden estar en riesgo de LMP debido a una infección nueva del virus JCV, estado de anticuerpos fluctuante o resultados falsos negativos. Se recomienda repetir la determinación cada 6 meses en los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos. También se recomienda repetir la determinación en los pacientes con índices bajos que no tienen historia de uso previo de inmunosupresores cada 6 meses una vez que llegan a los 2 años de tratamiento.

Debe hacerse serología para anticuerpos anti-JCV antes del tratamiento y después del tratamiento, para los que son sero negativos o tienen títulos bajos

El análisis de anticuerpos anti-VJC (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar LMP. La realización de la plasmaféresis o el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) pueden afectar significativamente la interpretación de las pruebas de anticuerpos séricos anti VJC. No debe realizarse análisis de anticuerpos anti-VJC durante un mínimo de dos semanas después de la plasmaféresis, debido a la eliminación de los anticuerpos del suero ni en los siguientes 6 meses del uso de IgIV (es decir, 6 meses ó 5 veces la vida media de las inmunoglobulinas).

Para obtener mayor información sobre la realización de las determinaciones de anticuerpos anti-VJC, refiérase a las Guías de información y manejo para el médico.

Detección de LMP mediante RM

Antes de iniciar el tratamiento con Tysabri® se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de resonancia magnética (RM) como referencia y repetirla cuando menos una vez al año para actualizar esta referencia.

Se debe considerar realizar las RM más frecuentemente (por ejemplo, cada 3 a 6 meses) utilizando un protocolo abreviado en los pacientes con riesgo alto de LMP. Estos incluyen:



- Pacientes que tienen los 3 factores de riesgo de LMP (es decir, anticuerpos anti-VJC y han recibido tratamiento por más de 2 años y tienen historia de tratamiento previo con inmunosupresores)

ó

- Pacientes que tienen un índice alto de anticuerpos anti-VJC que han recibido Tysabri® por más de 2 años y no tienen historia de tratamiento previo con inmunosupresores

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo con un índice igual o menor de 0.9 y aumentos substancialmente mayores de 1.5 en pacientes que han sido tratados con Tysabri® por más de 2 años.

No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de terapias modificadoras de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambian de estas terapias a Tysabri® tengan un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, se debe vigilar a estos pacientes más frecuentemente (es decir, de manera similar a los pacientes que cambia de inmunosupresores a Tysabri®).

Debe considerarse a la LMP en el diagnóstico diferencial en cualquier paciente con esclerosis múltiple tratado con Tysabri® y que presenta síntomas neurológicos y/o lesiones cerebrales nuevas en la RM. Se han reportado casos de LMP asintomáticos en base a la RM y en el resultado positivo para ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los médicos deben referirse a la Guía de información y manejo para el médico para obtener más información sobre el manejo del riesgo de LMP en los pacientes tratados con Tysabri®.

Si se sospecha la existencia de LMP, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP.

El médico deberá evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, si es así, si estos síntomas son típicos de la EM o posiblemente indicativos de LMP o GCN. Si existen dudas, deberá considerarse la posibilidad de realizar nuevas pruebas, incluyendo una RM preferentemente con contraste (en comparación con el estudio realizado antes del tratamiento), un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y nuevas evaluaciones neurológicas como se describe en la Guía de información y manejo para el médico. Una vez que el médico haya descartado una LMP y/o GNC (si es necesario, mediante la repetición de investigaciones clínicas, imágenes y/o pruebas de laboratorio, si la sospecha clínica continúa), podrá reanudarse la administración de Tysabri®.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP o GCN que el paciente puede no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, psiquiátricos o síndrome cerebeloso). Hay que recomendar también a los pacientes que informen a su pareja o las personas a cargo de su cuidado acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden observar síntomas que el paciente no advierte.

Se han notificado casos de LMP tras la suspensión de Tysabri® en pacientes que no tenían hallazgos sugerentes de LMP en el momento de la suspensión. Los pacientes y los médicos deben continuar el mismo protocolo de monitoreo y permanecer atentos a la aparición de signos o síntomas nuevos que puedan sugerir una LMP durante unos seis meses después de la suspensión de Tysabri®.

Si un paciente desarrolla LMP, deberá suspenderse permanentemente la administración de Tysabri®.



Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado una mejoría.

LMP y síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI)

El SIRI ocurre en casi todos los pacientes con LMP que reciben Tysabri® después de la interrupción de la administración de Tysabri® o su eliminación, por ejemplo, mediante plasmaféresis. El SIRI parece ser debido a la reconstitución de la respuesta inmune en pacientes con LMP, que puede originar complicaciones neurológicas graves y puede ser mortal. Los pacientes deben mantenerse bajo observación para detectar la aparición del SIRI, lo cual puede ocurrir desde unos días hasta varias semanas después de la plasmaféresis en pacientes con LMP tratados con Tysabri®, y recibir el tratamiento adecuado de la inflamación asociada durante la recuperación de la LMP (ver la Guía de información y manejo para el médico).

Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas

Aunque se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de Tysabri®, principalmente en pacientes con enfermedad de Crohn inmunodeprimidos o con enfermedades concomitantes importantes, actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de otras infecciones oportunistas con el uso de Tysabri® en pacientes que no sufran estas enfermedades concomitantes. Se han detectado también infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con Tysabri® en monoterapia.

Tysabri® aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus del herpes simple y varicela zoster. Se han reportado casos graves, que amenazan la vida y algunas veces fatales en la experiencia de postcomercialización en pacientes con esclerosis múltiple que reciben TYSABR®. Si se presenta encefalitis o meningitis, se debe discontinuar el tratamiento con Tysabri® y debe administrarse el tratamiento apropiado para la encefalitis o la meningitis.

La necrosis retiniana aguda (NRA) es una infección viral rara y fulminante de la retina causada por virus de la familia del virus del herpes (por ejemplo, varicela zoster). Se ha observado NRA en pacientes tratados con Tysabri®, y puede causar ceguera. Los pacientes que presentan síntomas oculares como disminución de la agudeza visual, eritema y dolor ocular deben ser referidos para realizarles un examen de la retina en busca de NRA. Después del diagnóstico clínico de NRA, se debe considerar la discontinuación de Tysabri® en estos pacientes.

Los médicos deben tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan otras infecciones oportunistas durante el tratamiento con Tysabri®, y deberán incluirlas en el diagnóstico diferencial de las infecciones que se desarrollen en pacientes tratados con Tysabri®. Si se sospecha una infección oportunista, debe interrumpirse la administración de Tysabri® hasta que puedan descartarse dichas infecciones por medio de nuevas evaluaciones.

Si algún paciente tratado con Tysabri® presenta una infección oportunista, deberá suspenderse permanentemente la administración de Tysabri®.

Guía educativa

Todos los médicos que tengan intención de prescribir Tysabri® deben estar seguros y garantizar que están familiarizados con la Guía de información y manejo para el médico.

Los médicos deben informar al paciente de los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento con Tysabri® y proporcionarle una tarjeta de alerta para el paciente. Hay que indicar a los pacientes que si contraen alguna infección deben informar a su médico de que están siendo tratados con Tysabri®.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de no interrumpir el tratamiento, sobre todo en los primeros meses.

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a Tysabri®, incluidas reacciones sistémicas graves. Generalmente, estas reacciones se produjeron durante la infusión/perfusión o en el curso de la hora siguiente. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras infusiones y en los pacientes expuestos nuevamente a Tysabri® después de una breve exposición inicial (una o dos infusiones) y un periodo prolongado (tres meses o más) sin tratamiento. Sin embargo, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada infusión/perfusión administrada.

Los pacientes deben mantenerse en observación durante la infusión/perfusión y durante la hora siguiente. Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

Ante los primeros signos o síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpirse la administración de Tysabri® e iniciarse un tratamiento adecuado.

Deberá suspenderse permanentemente el tratamiento con Tysabri® a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad.

Tratamiento concomitante con inmunodepresores

No se han establecido plenamente la seguridad y la eficacia de Tysabri® en combinación con otros tratamientos inmunodepresores o antineoplásicos. El uso concomitante de Tysabri® con estos fármacos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que está contraindicado.

En estudios clínicos de fase 3 de EM, el tratamiento concomitante de las recaídas con corticoides durante ciclos cortos no se asoció a un incremento de la frecuencia de infecciones. Pueden utilizarse ciclos cortos de corticosteroides en combinación con Tysabri®.

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Los pacientes con historia de tratamiento con medicamentos inmunosupresores tienen un riesgo elevado de LMP. No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de una terapia modificadora de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambia de estas terapias a Tysabri® tiene un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, estos pacientes deben ser vigilados frecuentemente (es decir, de manera similar a los pacientes que cambian de inmunosupresores a Tysabri®, ver Detección de LMP mediante RM).

Se debe tener precaución con los pacientes que previamente hayan recibido inmunosupresores para permitir que tengan tiempo suficiente para la recuperación de su función inmune. Los médicos deben evaluar cada caso para determinar si existe evidencia de un estado de inmunocompromiso antes del inicio del tratamiento con Tysabri®.

Cuando se cambie a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Tysabri®, se deberá considerar la vida media y el mecanismo de acción del otro medicamento para evitar algún efecto inmune adicional minimizando, al mismo tiempo, el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda realizar una biometría hemática completa (que incluya los linfocitos) antes de iniciar Tysabri® para asegurarse que los efectos inmunes del tratamiento previo (es decir, citopenia) se hayan resuelto.



Los pacientes pueden cambiar directamente del interferón beta o acetato de glatirámico a Tysabri® siempre y cuando no haya ningún signo de anomalías relevantes relacionadas al tratamiento, por ejemplo, neutropenia y linfopenia.

Cuando los pacientes cambien directamente de dimetilfumarato a Tysabri®, el periodo de lavado debe ser suficiente para que la cuenta de linfocitos se recupere antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®.

Después de uno a dos meses de la discontinuación del tratamiento con fingolimod, las cuentas linfocitarias regresan progresivamente al intervalo normal. El periodo de lavado debe ser suficiente como para que la cuenta linfocitaria se recupere antes del inicio del tratamiento con Tysabri®.

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin ningún procedimiento de eliminación acelerada, la depuración de teriflunomida del plasma puede tardar de unos meses hasta 2 años. Se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada, conforme a la información para prescribir de la teriflunomida. Alternativamente, el periodo de lavado no deberá ser menor de 3.5 meses. Se debe tener precaución con los efectos inmunológicos concomitantes cuando se cambie a los pacientes en tratamiento con teriflunomida a Tysabri®.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores severos y prologados. Debido a que no se conoce la duración real de estos efectos, no se recomienda iniciar tratamiento con Tysabri® después del uso de alemtuzumab, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos del paciente individual, ya que actualmente no se tiene evidencia de uso sobre este cambio de tratamiento.

Inmunogenicidad

Los agravamientos de la enfermedad o los eventos relacionados con la infusión/perfusión pueden indicar la formación de anticuerpos contra natalizumab. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la eficacia de Tysabri® y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

Como los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a Tysabri® y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-natalizumab y/o hipersensibilidad tras la re-administración, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, de seguir siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, el tratamiento con Tysabri® no se debe reanudar.

Eventos hepáticos

Se han reportado reacciones adversas graves espontáneas de daño hepático durante la fase de post-comercialización. Estas lesiones hepáticas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de la primera dosis. En algunos casos, la reacción volvió a repetirse cuando se re-administró Tysabri®. Algunos pacientes con antecedentes médicos de pruebas hepáticas anormales han experimentado una exacerbación de las pruebas hepáticas anormales, al administrárseles Tysabri®. Se debe vigilar la función hepática según corresponda y hay que indicarles que contacten a su médico en caso de presentar signos y síntomas sugestivos de lesión hepática, tales como ictericia y vómitos. En caso de lesión hepática significativa Tysabri® debe suspenderse.

Interrupción del tratamiento con Tysabri®

Si se toma la decisión de detener el tratamiento con natalizumab, el médico deberá tener en cuenta que natalizumab permanece en la sangre y que tiene efectos farmacodinámicos (por ejemplo, aumento de la cuenta de linfocitos) durante aproximadamente 12 semanas

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después de la última dosis. El comienzo de otros tratamientos durante este intervalo dará lugar a una exposición concomitante a natalizumab. En el caso de fármacos como el interferón y el acetato de glatirámeroo, la exposición concomitante de esta duración no se asoció a riesgos de seguridad en estudios clínicos. No se dispone de datos en pacientes con EM en relación con la exposición concomitante con fármacos inmunodepresores. El uso de estos fármacos poco después de la discontinuación de natalizumab puede dar lugar a un efecto inmunodepresor adicional. Esto debe analizarse detenidamente caso por caso, y puede ser adecuado efectuar un período de lavado de natalizumab. Los ciclos cortos de esteroides utilizados para tratar las recaídas no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en estudios clínicos.

Contenido de sodio en Tysabri®

Tysabri® contiene 2,3 mmol (ó 52 mg) de sodio en cada vial (frasco ampolla). Cuando se diluye en 100 mL de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) contiene 17,7 mmol (ó 406 mg) de sodio por dosis. Esto debe tomarse en cuenta para pacientes que tienen una ingesta controlada de sodio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos de Tysabri® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, dado que el mareo ha sido notificado con frecuencia, los pacientes que experimenten esta reacción adversa no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se haya resuelto.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva

Los datos de los estudios clínicos, un registro de embarazo prospectivo, los casos de postcomercialización y la literatura disponible no sugieren ningún efecto de la exposición a Tysabri sobre los resultados de los embarazos.

El registro de embarazos de Tysabri® completo y prospectivo incluyó 355 embarazos con información disponible sobre los resultados. Hubo 316 nacimientos vivos, 29 de los cuales se reportaron con defectos al nacimiento. Dieciséis de los 29, se clasificaron como defectos mayores. La frecuencia de defectos corresponde a la frecuencia de defectos reportados en otros registros de embarazos que incluyen pacientes con esclerosis múltiple. No hay evidencia de un patrón específico de defectos al nacimiento con Tysabri®.

Los casos de la literatura publicada reportaron trombocitopenia y anemia leves a moderadas en los productos nacidos de mujeres expuestas a Tysabri® en el tercer trimestre del embarazo. Por lo tanto, se recomienda que los recién nacidos de mujeres expuestas a Tysabri® durante el tercer trimestre del embarazo sean vigilados para detectar posibles alteraciones hematológicas.

Si alguna mujer se embaraza mientras está en tratamiento con Tysabri®, se debe considerar la discontinuación de Tysabri®. La evaluación riesgo-beneficio del uso de Tysabri® durante el embarazo debe considerar la condición clínica del paciente y el posible retorno de la actividad de la enfermedad después de la interrupción de Tysabri®.



Lactancia

Tysabri® se excreta por la leche humana. Se desconoce el efecto de natalizumab sobre el recién nacido o el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Tysabri®.

Precauciones En Relación Con Efectos De Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis Y Sobre La Fertilidad

Carcinogénesis

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de enfermedades malignas entre pacientes tratados con natalizumab y pacientes tratados con placebo durante un periodo de tratamiento de 2 años. No obstante, son necesarias observaciones durante periodos de tratamiento más prolongados antes de poder excluir cualquier efecto de natalizumab sobre la incidencia de enfermedades malignas.

Datos preclínicos

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

Consistente con la actividad farmacológica de natalizumab, el tráfico alterado de los linfocitos se observó como un aumento de los leucocitos y de los pesos esplénicos en los estudios in vivo. Estos cambios fueron reversibles y no parecieron tener ninguna consecuencia toxicológica adversa.

En los estudios realizados en ratones, no aumentó el crecimiento ni las metástasis de las células tumorales de melanoma ni de leucemia linfoblástica.

No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos de natalizumab en la prueba de Ames ni en la de aberraciones cromosómicas humanas. Natalizumab no mostró efectos en los estudios in vitro de proliferación o citotoxicidad con líneas tumorales positivas para la alfa-4-integrina.

El efecto de natalizumab sobre la reproducción se evaluó en 5 estudios, 3 en cobayas y 2 en monos Cynomolgus. Estos estudios no mostraron signos de efectos teratogénos ni de efectos sobre el crecimiento de las crías. En un estudio en cobayas se observó una pequeña reducción de la supervivencia de las crías. En un estudio con monos se duplicó el número de abortos en el grupo de tratamiento con natalizumab en dosis de 30 mg/kg en comparación con los grupos de control de características similares. Esto se debió a una incidencia elevada de abortos en los grupos tratados en la primera cohorte, que no se observó en la segunda cohorte. No se observaron efectos sobre las tasas de aborto en ningún otro estudio. Un estudio con monas Cynomolgus gestantes reveló cambios relacionados con natalizumab en los fetos, consistentes en anemia moderada, disminución del número de plaquetas, aumento del peso del bazo y reducción de los pesos del hígado y el timo. Estos cambios se asociaron a aumento de la hematopoyesis extramedular esplénica, atrofia del timo y disminución de la hematopoyesis hepática. Las cuentas de plaquetas también disminuyeron en las crías de madres tratadas con natalizumab hasta el parto; sin embargo, no se observaron signos de anemia en estas crías. Todos los cambios se observaron en dosis superiores a la dosis en seres humanos y se normalizaron tras la eliminación de natalizumab.

En monas Cynomolgus tratadas con natalizumab hasta el parto, se detectaron concentraciones bajas de natalizumab en la leche materna de algunos animales.

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Fertilidad

Se observaron reducciones de la fertilidad en cobayas hembras en un estudio realizado a dosis que excedieron la dosis humana; natalizumab no afectó la fertilidad en machos.

Se considera improbable que natalizumab afecte la fertilidad en los humanos con la dosis máxima recomendada.

Reacciones adversas:
Lista de reacciones adversas

A continuación se muestran las reacciones adversas comunicadas con natalizumab con una incidencia 0,5% superior a la reportada con placebo. Las reacciones se comunican usando los términos recomendados en la clasificación primaria de órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definen como sigue:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes-año), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$ pacientes-año).

En la tabla 2, se presentan las reacciones adversas dentro de cada intervalo de frecuencia en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Efectos adversos asociados con la administración de Tysabri®

Clase de órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de vías urinarias	Frecuentes
	Nasofaringitis	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Urticaria	Frecuente
	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente
	Mareo	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Frecuente
	Náusea	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración	Escalofrío	Frecuentes
	Pirexia	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes



Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones a la infusión/perfusión

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se definió evento relacionado con la infusión/perfusión como un evento adverso ocurrido durante la infusión/perfusión o en el curso de la hora siguiente después de haber finalizado la infusión/perfusión. Tales acontecimientos se observaron en el 23,1% de los pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab (placebo: 18,7%). Los eventos comunicados con más frecuencia con natalizumab que con placebo fueron: mareo, náusea, urticaria y escalofríos.

Reacciones de hipersensibilidad

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 4% de los pacientes. En menos del 1% de los pacientes que recibieron Tysabri® se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron usualmente durante la infusión/perfusión o durante la hora siguiente posterior a completar la infusión/perfusión. Durante el periodo post-comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad que han cursado con uno o más de los siguientes síntomas asociados: hipotensión, hipertensión, dolor torácico, molestias torácicas, disnea, angioedema, además de síntomas más habituales como erupción cutánea y urticaria.

Inmunogenicidad

En el 10% de los pacientes con EM provenientes de los estudios clínicos controlados, se detectaron anticuerpos contra natalizumab durante un periodo de 2 años. Aproximadamente un 6% de los pacientes desarrollaron anticuerpos antinatalizumab persistentes (un análisis con resultado positivo, reproducible en un nuevo análisis tras un intervalo de 6 semanas como mínimo). Se detectaron anticuerpos en sólo una ocasión en el 4% de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de Tysabri® y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones asociadas a la infusión/perfusión y a la persistencia de anticuerpos fueron escalofrío, náusea, vómito y urticaria.

Si tras aproximadamente 6 meses de tratamiento se sospecha de anticuerpos persistentes, bien debido a una eficacia reducida o bien a que se produzcan eventos relacionados con la infusión/perfusión, éstos pueden detectarse y confirmarse posteriormente repitiendo el análisis al cabo de 6 semanas del primer resultado positivo. Dado que la eficacia puede reducirse y la incidencia de reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión/perfusión puede aumentar en los pacientes con anticuerpos persistentes, el tratamiento debe suspenderse en los pacientes que desarrollen anticuerpos persistentes.

Infecciones, incluida LMP e infecciones oportunistas

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, la tasa de infecciones fue de aproximadamente 1,5 por año-paciente, tanto en el grupo de los pacientes tratados con natalizumab como el grupo que recibió placebo. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con natalizumab y en los que recibieron placebo. Se comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en estudios clínicos de EM. En otros estudios clínicos se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas mortales. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con natalizumab durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

En estudios clínicos, se presentaron infecciones por herpes (varicela-zoster, herpes simple) ligeramente más frecuentemente en los pacientes tratados con natalizumab que en los pacientes tratados con placebo. En la experiencia de postcomercialización, se han

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reportado casos graves, que amenazan la vida y algunas veces fatales de encefalitis y meningitis causados por herpes simple o varicela zoster en pacientes con esclerosis múltiple que reciben Tysabri®. La duración del tratamiento con Tysabri® antes del inicio varió desde unos meses a varios años.

En la experiencia de post-comercialización, se han observado casos raros de necrosis retiniana aguda (NRA) en pacientes que recibieron Tysabri®. Algunos casos ocurrieron en pacientes con infecciones del sistema nervioso central por herpes (por ejemplo, meningitis y encefalitis por herpes). Los casos graves de NRA, que afectaron uno o ambos ojos, produjeron ceguera en algunos pacientes. El tratamiento reportado en estos casos incluyó tratamiento antiviral y en algunos, cirugía.

Se comunicaron casos de LMP en estudios clínicos observacionales de farmacovigilancia y durante el periodo de Farmacovigilancia pasiva. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte. También se han reportado casos de JCV GCN durante el uso de postcomercialización de Tysabri®. Los síntomas de JCV GCN son similares a las de la LMP.

Eventos hepáticos

Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante la fase post-comercialización.

Anemia y anemia hemolítica

Se han reportado casos raros de anemia y anemia hemolítica en los pacientes tratados con Tysabri® en los estudios observacionales de postcomercialización.

Enfermedades malignas

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia y en el tipo de enfermedades malignas entre los pacientes tratados con natalizumab y los pacientes tratados con placebo durante un periodo de más de 2 años. No obstante, se requiere de periodos de tratamiento más prolongados antes de excluir cualquier efecto de natalizumab en la incidencia de enfermedades malignas.

Alteraciones de los resultados de las pruebas de laboratorio

En estudios clínicos controlados de 2 años de duración realizados en pacientes con EM, el tratamiento con Tysabri® se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre 35% y 140% para los tipos de células individuales, aunque las cuentas celulares medias se mantuvieron dentro de los límites normales. Durante el tratamiento con Tysabri® se observaron pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dL), del hematocrito (reducción media del 2%) y del número de eritrocitos (reducción media de $0,1 \times 10^6/L$). Todos los cambios en las variables hematológicas se restablecieron hasta los valores previos al tratamiento, generalmente en las 16 semanas siguientes a la última dosis de Tysabri®, ningún cambio se asoció a síntomas clínicos. Después de la comercialización, se han recibido informes de eosinofilia (cuenta de eosinófilos $>1500/mm^3$) sin síntomas clínicos. La elevación de los eosinófilos se resolvió en los casos en que se suspendió el tratamiento con Tysabri®.

Población pediátrica

Se evaluaron los eventos adversos graves en 621 pacientes pediátricos con EM, incluyendo un meta-análisis. Dentro de las limitaciones de estos datos, no se identificaron señales nuevas en esta población de pacientes. En este estudio, se reportó un caso de meningitis herpética en meta-análisis y no se identificaron casos de LMP en el mismo; sin embargo,

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se ha reportado LMP en pacientes pediátricos tratados con natalizumab en el ambiente de post-comercialización.

Interacciones:

Tysabri® no debe combinarse con otras terapias modificadoras de la enfermedad.

Inmunizaciones

En un estudio abierto aleatorizado de 60 pacientes con EM recurrente remitente no se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunitaria humoral a un antígeno de recuerdo (toxide tetánico) y se observó una respuesta sólo ligeramente más lenta y más atenuada a un neoantígeno (hemocianina de lapa) en pacientes que habían recibido tratamiento con Tysabri® durante 6 meses en comparación con un grupo control sin tratar. El uso de vacunas vivas todavía no se ha estudiado.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Tysabri® debe iniciarse y supervisarse en todo momento por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM.

Los pacientes tratados con Tysabri® deben recibir la tarjeta de alerta para el paciente y ser informados de los riesgos de Tysabri®. Después de dos años de tratamiento, los pacientes deben ser informados de nuevo sobre los riesgos de Tysabri®, especialmente del mayor riesgo de LMP, y recibir instrucciones junto con las personas a cargo de su cuidado sobre los signos y síntomas precoces de LMP.

Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad y de acceso a un servicio de RM.

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a fármacos inmunodepresores (por ejemplo, mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos fármacos pueden causar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspendida la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunodepresión antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®.

Posología

Tysabri® 300 mg/15 mL se administra por infusión/perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas.

Debe reconsiderarse detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.

La información de seguridad y eficacia de natalizumab a los 2 años se generó de los estudios doble ciegos y controlados. Después de 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse sólo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos. Los pacientes deben ser nuevamente informados sobre los factores de riesgo de LMP, tales como la duración del tratamiento, el uso de inmunodepresores previo a recibir Tysabri y la presencia de anticuerpos antiviral de John Cunningham (VJC).

Re-administración

No se ha establecido la eficacia de la re-administración; para obtener más información acerca de la seguridad.

Poblaciones especiales

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ancianos

No se recomienda el uso de Tysabri® en pacientes mayores de 65 años debido a la falta de datos en esta población.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tysabri en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad no se ha establecido. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios para investigar los efectos de la insuficiencia renal o hepática.

Los mecanismos de eliminación y los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que no serían necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Precauciones especiales durante la preparación, administración y eliminación:

Instrucciones de uso:

- Inspeccione el vial (frasco ampolla) de Tysabri® para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial (frasco ampolla).
- Use una técnica aséptica para preparar Tysabri® solución para infusión/perfusión intravenosa. Retire la cápsula levadiza del vial (frasco ampolla). Inserte la aguja de la jeringa en el vial (frasco ampolla), a través del centro del tapón y aspire 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión.
- Añada los 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Invierta suavemente la solución de Tysabri® para que se mezcle completamente. No agite.
- Tysabri® no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.
- Inspeccione visualmente el producto diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observan partículas extrañas o cambios de color.
- El producto diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el producto diluido se conserva a 2 °C – 8 °C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la infusión/perfusión.
- La solución diluida está prevista para ser administrada por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 mL/minuto.
- Una vez finalizada la infusión/perfusión, los tubos de infusión/perfusión intravenosa se lavan con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).
- Los viales (frascos ampollas) son para un solo uso.
- La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

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. 2019014947 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 03.Junio.2017 aprobada por Resolución No. 2019012073 del 03 de Abril de 2019, allegado mediante radicado No. 20191103305
- Información para prescribir Revisión 2.Sept.2017 aprobada por Resolución No. 2019012073 del 03 de Abril de 2019, allegado mediante radicado No. 20191103305
- Guía de información y manejo para el médico Versión 17 de Noviembre 2017

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 “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.

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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La evaluación del “esfuerzo considerable”:

1.Cuál es la definición legal del concepto de “esfuerzo considerable”

Respuesta: El esfuerzo considerable es un concepto que, en materia de protección de datos de prueba, no se encuentra definido formalmente en un texto legal. Es una consideración en tiempo, capacidad operaria y recursos financieros que invierte el titular.” (Concepto 17076532 de 19 de Julio de 2017 19 emitido por la Oficina Asesora Jurídica del Invima).

2. 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”

3. Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de que el solicitante ha realizado un “esfuerzo considerable”.

Frente a las preguntas 2 y 3, la Sala considera:

Respuesta: El soporte para demostrar el esfuerzo considerable está dado por la información aportada por el interesado, sobre la cual un grupo de expertos hace una evaluación integral en el contexto de la condición de salud, cantidad y tiempo de investigación, las características de la tecnología e innovación aportada a la luz del estado del arte, para hacer un juicio del esfuerzo científico, recursos humanos y materiales invertidos para generar dicha información.

- La evaluación de la no divulgación de la información sobre la que se solicita la protección:

1. Cuál es la definición legal del concepto de “información no divulgada”

Respuesta: No existe definición explícita, sin embargo, se entiende como la documentación que como tal y de manera textual no debe estar publicada o divulgada en ningún medio de difusión – No accesible.

Cabe aclarar que lo que se está garantizando por parte de la entidad, al proteger la información no divulgada, es brindar una protección efectiva contra el uso comercial por parte de terceros que no intervinieron en el proceso de investigación y desarrollo.

2. 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.

Respuesta: Las pruebas corresponden a los documentos de carácter confidencial generados por el interesado que somete a evaluación por parte de la Sala, los cuales son valorados a la luz de la normativa vigente y el estado del arte.

3. 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.

Respuesta: El procedimiento se encuentra enmarcado dentro de la solicitud de evaluación farmacológica de nuevos productos (ver “guía para la presentación de la evaluación farmacológica de molécula nueva para medicamentos de síntesis - SEMNNIMB código: ASS-RSA-GU042 y guía para la presentación de la evaluación

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



farmacológica para medicamento biológico ASS-RSA-GU063) por medio de la valoración integral de la documentación sometida por el interesado que hace un grupo de expertos en el contexto del estado del arte y la normativa vigente.

- La evaluación de similitud de las moléculas:

1. 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.

Respuesta: Por medio de la valoración que hace un grupo de expertos en el contexto del estado del arte, la cual incluye aspectos de estructura molecular, mecanismo de acción, blanco terapéutico, eficacia y seguridad terapéutica. La Sala considera que una nueva entidad química es “similar” a otra ya incluida en normas, a partir del análisis de las siguientes características:

- Mantiene el mismo mecanismo de acción
- Mantiene un mismo farmacóforo
- Tiene eficacia y seguridad similares.

3.7.2. GARDASIL-VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Radicado : 20191181631
Fecha : 26/02/2020
Interesado : Mónica León del Río

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informar cual fue el sustento científico para realizar el cambio en el concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2014 segunda parte numeral 3.1.3.7, en cuanto a las contraindicaciones y advertencias que a la letra manifestaba:

“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar la actualización de la etapa de filtración durante el proceso de fabricación adicional del principio activo: Merck Sharp Dohme Corp, Elkon Virginia USA.

Adicionalmente, de acuerdo a la solicitud del interesado, la Sala considera que las contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia, deben quedar así:

...Contraindicaciones y advertencias:...Síndrome de Guillan-Barre, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea, mareos...”

Cambiando el referido concepto mediante Acta No. 08 de 2015, en el sentido de omitir en contraindicaciones y advertencias: “Síndrome de Guillan-Barré, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea, mareos...”

De la misma manera, informar sobre "(...) los resultados de las investigaciones sobre seres humanos y los eventos adversos de las mismas"

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.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7.3. MICROESFERAS DE RESINA SIR-SPHERES® Y-90

Radicado : 20191251176
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Medirex S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto legal y técnico en el caso de del producto de la referencia acerca de los siguientes temas:

1. Las Microesferas de resina SIR-Spheres® Y-90 son un dispositivo médico implantable activo (AIMD) según lo establece el CVL aportado, quisiéramos corroborar si en Colombia se debe tramitar este tipo de productos con una solicitud de registro sanitario nuevo para Dispositivos Médicos de Riesgo IIB, como establece el Decreto 4725 de 2005 Regla 10 ítem “d) Los dispositivos médicos activos destinados a emitir radiaciones ionizantes y que se destinen a la radiología con fines diagnósticos y terapéuticos, incluidos los productos para controlar y vigilar dichos productos o que influyan directamente en el funcionamiento de los mismos, se incluirán en la clase IIB” o se debe proceder como registro sanitario de medicamentos.
2. Adicionalmente quisiéramos saber si es necesario una certificación adicional por parte del INVIMA, para el manejo de este tipo de productos, teniendo en cuenta que Medirex S.A.S. cuenta con la certificación de capacidad de almacenamiento y acondicionamiento de Dispositivos Médicos para importar.

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.

3.7.4. KEYTRUDA EN COMBINACION CON AXITINIB

Radicado : 20201007449 / 20201021350
Fecha : 04/02/2029
Interesado : MSD

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

Por medio del Acta No. 14 de 2019 numeral 3.4.2.3 y la Resolución 2019056628 del 16 de Diciembre de 2019, se aprobó la siguiente indicación para el producto Keytruda con expediente 20085509:

“Keytruda, en combinación con Axitinib, está indicado para el tratamiento de la primera línea de pacientes con carcinoma de celular renales avanzado (CCR)”

Por lo cual solicitamos se nos aclare lo siguiente:

- ¿El producto Axitinib puede ser prescrito, autorizado y utilizado por los médicos tratantes y EPS, en combinación con Keytruda para el tratamiento de la primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado?, esto teniendo en cuenta que la indicación se encuentra autorizada en el registro sanitario de Keytruda conforme al Acta No. 14 de 2019, sin embargo, el registro sanitario de Axitinib no lo

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluye expresamente y es entendible que no se requiere un concepto adicional para Axitinib dado que el producto ya está incluido en el concepto de Keytruda.

Mediante alcance al radicado No. 20201007449, presentado con escrito No. 20201021350, el interesado adicionalmente solicita:

Que en el plazo interino hasta la publicación del concepto final, se publique un concepto ratificando la aprobación de la indicación de Pembrolizumab en combinación con Axitinib, incluyendo que el estudio principal que dio origen a la aprobación de esta indicación fue el “KEYNOTE-426 Estudio fase III de Pembrolizumab mas Axitinib versus Sunitinib monoterapia en carcinoma de célula renal localmente avanzado o metastásico”, presentado en el radicado de solicitud de ampliación de indicaciones con el número 20191027337, folios 339 a 1715.

Lo anterior de acuerdo al concepto del Acta No. 14 de 2019 numeral 3.4.2.3 y la Resolución 2019056628 del 16 de Diciembre de 2019, que aprobó la siguiente indicación para el producto Keytruda con expediente 20085509:

“Keytruda, en combinación con Axitinib, está indicado para el tratamiento de la primera línea de pacientes con carcinoma de celular renales avanzado (CCR)”

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.

3.7.5. NUSINERSEN

Radicado : 20201007088
Fecha : 16/01/2020
Interesado : Coomeva

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

1. Ante la mención que “aclara que la edad de inicio de uso para Nusinersen incluye los niños con 6 años cumplidos, es decir antes de cumplir los 7 años”, se solicita una nueva revisión y aclaración sobre el tema, toda vez que la indicación Invima del medicamento Nusinersen actualmente aprobada (y disponible en la página del Invima al día de hoy), plantea explícitamente su indicación para inicio de tratamiento en menores de 6 años.

De contemplar la inclusión de pacientes con dicha edad cumplida (en contraposición con lo definido en la indicación actual del Invima y agencias regulatorias como EMA), se sugiere respetuosamente la modificación, ajuste y especificación en la redacción de la indicación aprobada para el medicamento.

2. Por otro lado, y con respecto a la referencia de revisión y modificación de la indicación del medicamento, mediante las Actas No. 13 y 14 de 2019 SEMNNIMB y los links referenciados para la consulta, me permito informar que dichos links generan error al momento de consultarlos por la web.

Adicionalmente, en búsqueda de las Actas referenciadas por otras vías, aunque se logran obtener, no contienen en ningún apartado o mención sobre el medicamento

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nusinersen. Por lo anterior, se solicita compartir las Actas referenciadas en el concepto o los links correspondientes, con el fin de realizar la respectiva consulta sobre el tema.

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 EPISALVAN GEL

Radicado : 20201008560 / 20201011534
Fecha : 22/01/2020
Interesado : Uno Healthcare

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

1. Se tenga en cuenta la información técnica expuesta, dentro de la Sesión que realizará la Sala Especializada para estudiar la categoría de Episalvan Gel, como medicamento.
2. Se proceda a otorgar el concepto de Episalvan Gel como medicamento para que el Ministerio de Salud pueda crear el ingrediente activo en las tablas de referencia y luego Invima pueda asignar un código IUM por excepción, como Identificador Único de Medicamento (IUM) para el medicamento Episalvan Gel, debido a que el mismo está siendo autorizado en Colombia únicamente a través de la figura de Medicamentos Vitales No Disponibles.
3. Generar internamente los alineamientos necesarios con el Ministerio de Salud para brindar el concepto de Episalvan como medicamento, a fin de que el IUM por excepción sea otorgado.

Adicionalmente, el interesado allega alcance al radicado No. 20201008560 mediante radicado No. 20201011534 anexando la carta firmada por el responsable Área Regulatorios de Amryt Pharmaceuticals DAC, la cual es la confirmación de que la información anexada al radicado inicial, fue autorizada por ellos.

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.

3.7.7. PEMBROLIZUMAB EN COMBINACIÓN CON AXITINIB

Radicado : 20201015146
Fecha : 27/01/2020
Interesado : Bristol Myers de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

1. Para la aprobación de una nueva indicación de uso de dos medicamentos como terapia combinada, ¿es necesario que, en los registros sanitarios de los dos

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- medicamentos, esté expresamente aprobado el uso combinado de los dos medicamentos?
2. En caso de que la respuesta a la anterior pregunta sea afirmativa, ¿cuáles son los criterios para otorgar la aprobación de la indicación en uno solo de los registros sanitarios y dejar el otro registro sanitario sin aprobación expresa de la misma indicación?
 3. Cuando el Invima solo ha aprobado de manera expresa el uso combinado en el registro sanitario de uno de los dos medicamentos, al momento de realizar las actividades de promoción con el cuerpo médico que permite el artículo 79 del Decreto 677 de 1995, ¿se puede válidamente hacer mención de los dos medicamentos?

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.

3.7.8. AXITINIB

Radicado : 20201018869
Fecha : 31/01/2020
Interesado : Bristol Myers de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

1. Para los productos cuyo principio activo es Axitinib ¿Cuáles son las indicaciones o usos aprobados en los registros sanitario otorgados por el Invima?
2. ¿El uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, se encuentra aprobado en alguno de los registros sanitarios de medicamentos con principio activo axitinib?
3. ¿El uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, es un uso no incluido en el registro sanitario o una indicación no aprobada por el Invima para Axitinib?
4. Al momento de realizar las actividades de promoción con el cuerpo médico que permite el artículo 79 del Decreto 677 de 1995, ¿se puede válidamente hacer mención del uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado?

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.

**3.7.9. OMNITROPE® SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg / 1.5 mL
OMNITROPE® SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10 MG / 1.5 mL**

Radicado : 20191225336 / 20191256740 / 20203000752
Fecha : 27/01/2020
Interesado : Grupo de Medicamentos y Productos Biológicos / Sandoz – Novartis de Colombia

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El grupo de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora tener en consideración la información adicional que el titular Sandoz allega, relacionada con la denuncia sobre posible manipulación de datos preclínicos por parte del proveedor LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH, respecto a la evaluación de riesgo para los productos potencialmente involucrados.

En este sentido, se informa que Sandoz realizó una auditoria en proveedor LPT del 11 al 13 de Diciembre de 2019. La evaluación se encuentra en proceso, por lo que, en caso de evidenciarse algún hallazgo o preocupación, les informaremos a fines de Enero de 2020.

Así mismo, fue realizada una evaluación de riesgo para los productos relacionados con el caso, basada en la información con la que se cuenta en este momento. Allegamos el reporte generado de esta evaluación para los productos señalados en la referencia.

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.

3.7.10. PRODUCTO INTRAARTICULARES QUE CONTENGAN ACIDO HIALURONICO, HIALURONATO DE SODIO Y/O POLIMERO HILANO G-F20

Radicado : 20201035866
Fecha : 21/02/2020
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Solicitud: El grupo de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora lo siguiente:

1. Conceptuar sobre la información científica aportada por Sanofi, según la consulta interna realizada con la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, toda vez que en las Actas publicadas en la página web de Invima, emitidas por la SEMNNIMB y por la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico IN VITRO, no se encuentra ningún emitido concepto a la fecha.
2. Modificar el concepto emitido en relación con los productos intraarticulares que tengan como componente Ácido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y/o Polímero Hilano G-F20 (hilano A : hilano B 9:1) conforme con los argumentos planteados en los antecedentes, en el sentido de que los productos que contengan dichos componentes, como lo es Synvisc® y Synvisc One®, se mantengan clasificados regulatoriamente como medicamentos.

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.

3.7.11. CONSULTA EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS POR VÍA DECRETO 677 DE 1995

Radicado : 20203000539

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 20/01/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos INVIMA

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 indicar si los medicamentos biológicos que son reconocidos en otras agencias sanitarias como biosimilares y cuya evaluación farmacológica fue aprobada bajo la vía del decreto 677 de 1995, el tipo de información clínica presentada para soportar la eficacia y seguridad corresponde a estudios clínicos propios o diseñados por comparación con productos innovadores. En el caso de que correspondan a estudios clínicos diseñados por comparabilidad con productos innovadores, el grupo de Registros Sanitarios solicita se indique si es procedente que sea aprobado el Registro Sanitario por la vía del Decreto 677 de 1995.

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.

3.7.12. PRODUCTO HORMONA PARATIROIDEA

Radicado : 20201027560
Fecha : 31/01/2020
Interesado : Grupo de apoyo Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora indicar si el producto hormona paratiroidea marca NATPAR y el producto Teriparatide son el mismo producto y están indicados para la misma patología.

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.

3.7.13. ACLARACIÓN DE INDICACIÓN DEL MEDICAMENTO FLEBOGAMMA

Radicado : 20201052709
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Salud Total

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la indicación del medicamento Flebogamma en lo relacionado a “reposición en inmunodeficiencia secundaria”, teniendo en cuenta que esta puede ser entendida como cualquier patología clínica que disminuya las defensas del paciente, y de acuerdo a la ficha original de AEMPS y de otras inmunoglobulinas del mercado esta condición está asociada solamente a mieloma o leucemia linfocítica crónica.

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.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

3.7.14. SOLICITUD INFORMACIÓN DE EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA NUSINERSEN (SPINRAZA)

Radicado : 20201063483
Fecha : 19/03/2020
Interesado : EPS Sura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de manera amplia y suficiente, acerca de la evaluación farmacológica realizada por el INVIMA al medicamento Nusinersen, como lo es la presentación comercial Spinraza solución inyectable, y muy especialmente, informar las consideraciones y el análisis en relación con la característica de eficacia del producto, teniendo presente los aspectos previamente mencionados, en especial que el mismo se encuentra en una fase de investigación.

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.

3.7.15. SPINRAZA® 12 mg/5ml SOLUCIÓN INYECTABLE (NUSINERSEN)

Radicado : 20201040475
Fecha : 27/02/2020
Interesado : Gerente Regional Suroccidente Coomeva EPS S.A.

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 revisar y dar respuesta a la solicitud de aclaración radicada por el interesado referente al alcance del grupo etario de la indicación del medicamento de la referencia.

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.

3.7.16. NEULASTIM

Radicado : 20201057547 - 20201064003
Fecha : 20/03/2020
Interesado : Auditor en Salud

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a las siguientes inquietudes asociadas al producto:

- Al consultar resumen de características de producto en medicamentos de su plataforma publica, observamos que el en aparte de dosificación del medicamento Neulastim Solucion Inyectable 6 mg/0.6 mL, se menciona: "El tratamiento con Neulastim, debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología". De acuerdo a esto ¿la experiencia hace referencia a una especialización en oncología por parte del médico o la hoja de vida del médico que indique experiencia considerable en servicios y atención de pacientes oncológicos?

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El resumen de características de los demás medicamentos listados anteriormente no menciona "que deben ser iniciados por un médico con experiencia en oncología". ¿Podríamos interpretar que un médico general capacitado y entrenado en la supervisión de aplicación de este tipo de medicamentos puede realizar esta actividad en nuestra IPS, claramente acompañado por los profesionales que integran nuestra sala de procedimientos?

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.

3.7.17. MEDICAMENTOS PARA TRATAMIENTO DE CÁNCER

Radicado : 20201054478
Fecha : 09/03/2020
Interesado : Especialista Hemato-oncología

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a las inquietudes detalladas en correspondencia, asociadas de acuerdo al interesado, a la falta de opciones terapéuticas costo-efectivas con registros INVIMA en armonía con la literatura mundial en cáncer.

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.

3.7.18. CONCEPTO MEDICAMENTO CONTRAINDICADO

Radicado : 20201062089
Fecha : 18/03/2020
Interesado : Hugo Andrés Vargas Rendón

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a qué significa que un medicamento este contraindicado.

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.

3.7.19. NEURONOX 50 UI

Expediente : 20049561
Radicado : 20191020865
Fecha : 03/01/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios INVIMA

Composición: Cada vial contiene 50 UI de Toxina Botulínica Tipo A Purificada Del Clostridium Botulinum (Cepa Hall)

Acta No. 05 de 2020 SEMNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones : Neuronox® está indicado en el tratamiento de blefarospasmo esencial benigno en pacientes con edad igual o superior a los 18 años. 2- neuronox® está indicado para el tratamiento de deformidad de pie equino debido a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral de 2 años ó más. 3- mejora temporal de las arrugas glabellares serias que van de moderadas a severas asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o procerus en adultos con edad superior a 18 años y por debajo de 65 años.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a si la información clínica presentada en el radicado No 20191020865 del 06/02/2019 por el cual se solicitó la evaluación farmacológica del producto en referencia, contiene información suficiente para respaldar la ruta de expediente completo (producto nuevo) o por el contrario dicha información corresponde a la ruta de comparabilidad.

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.

3.7.20. INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN EL LISTADO UNIRS - POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

Radicado : 20201027666
Fecha : 13/02/2020
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora dar información de los medicamentos incluidos en el Listado UNIRS, con respecto a si se encuentran indicados en población pediátrica.

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. ACLARACIONES

**3.8.1 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.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.6.5, en cuanto al ítem de contraindicaciones, el cual debe figurar así:

Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (T-DM1) o a cualquiera de sus excipientes.

Con relación al inserto, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.6.5, en cuanto a que el inserto aprobado corresponde al allegado mediante radicado No. 20181132848.

3.8.2. DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069

Radicado : 20191046349 / 20191113490 / 20191152966

CONCEPTO: la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2 y Acta 01 de 2020, numeral 3.8.7 en cuanto a la indicación, la cual debe figurar como se indica a continuación y no como se conceptuó en las precitadas Actas:

Nuevas indicaciones:

Dermatitis atópica:

Dupixent® (dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupixent® está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células/ μ l) con exacerbaciones frecuentes que requieran hospitalización a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados u orales y agonistas β de acción prolongada.

3.8.3. 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

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 considera satisfactoria la respuesta presentada por el interesado al concepto emitido en el Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.3. En este sentido precisa que la indicación aprobada para el producto es la siguiente:

Dengvaxia® está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus en personas de 9 a 16 años seropositivas, confirmado por laboratorio, que viven en áreas endémicas o que vayan a viajar a estas zonas.

En cuanto al inserto e información para prescribir, la Sala considera que éstos deben ajustarse al presente concepto.

Por último, la Sala le solicita al interesado allegar al Instituto informe anual de los resultados del estudio fase IV propuesto en Colombia, así como de los estudios post mercadeo que se están desarrollando en los países Brasil, México y Filipinas y los datos de las campañas de vacunación en diferentes lugares del mundo.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8.4. GALVUS MET 50 mg / 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Radicado : 20201004064
Fecha : 13/01/2020
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta con película contiene 50 mg de Vildagliptina + 500 mg de Metformina

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 07 de 2019 numeral 3.4.1.3, donde se aprueba nuevas indicaciones del producto Vildagliptina 50 mg + Metformina 500 mg, tableta recubierta, se hace extensivo a las siguientes concentraciones: Vildagliptina 50 mg + Metformina 850 mg tableta recubierta y Vildagliptina 50 mg + Metformina 1000 mg tableta recubierta.

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.

3.8.5. TICAGREL 90

Radicado : 20201008523
Fecha : 17/01/2020
Interesado : AstraZeneca

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

Siendo AstraZeneca Colombia S.A.S., titular de los registros sanitarios de los productos Brilinta® 60 mg INVIMA 2016M-0017409 y Brilinta® 90 mg INVIMA 2017M-0012872-R1 y como responsable del programa de investigación y desarrollo clínico de la molécula Ticagrelor, principio activo del producto nombrado en la referencia, Ticagrel 90 Registro Sanitario INVIMA 2019M-0019317, se solicita lo siguiente:

1. Cuáles son los estudios clínicos presentados por el titular de Ticagrel 90, Registro Sanitario INVIMA 2019M-0019317, Alkem Laboratories Ltd, para soportar el uso de su producto en la indicación aprobada:

“Ticagrelor 90 mg está indicado en la prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con historia de infarto al miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y con alto riesgo de desarrollar eventos trombóticos.”

2. Que se aclare el Acta de la Comisión Revisora donde se dio concepto positivo a esa solicitud.

Así mismo, solicitamos que en caso de no existir soporte científico que respalde la indicación aprobada sea llamado a revisión de oficio el producto Ticagrel 90 con el fin de que ajuste de forma inmediata su indicación a la científicamente soportada.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**3.8.6. INCONTIL 5mg
INCONTIL 10mg**

Radicado : 20201010353

Fecha : 21/01/2020

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar respecto al el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2019 numeral 3.7.6 en el sentido de aclarar que la aprobación de la evaluación farmacológica se basó en estudios divulgados y por ende se puede continuar con el trámite de registro sanitario nuevo, ya que no se está incumpliendo con lo establecido en el Decreto 2085 de 2002.

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. HERZUMA 150 MG POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCION PARA INFUSION**

Radicado : 20201018273

Fecha : 31/01/2020

Interesado : Raisbeck & Castro

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2019 numeral 3.2.2 y a la Resolución No. 2019050572 en el sentido de:

1. Aclarar que términos debes ser empleados para el texto del producto:
 - a. Cáncer de mama temprana o Cáncer de mama precoz
 - b. Cáncer gástrico metastásico o Cáncer gástrico avanzado
2. De ser el caso, se sirva realizar las correcciones respectivas al acto administrativo con el fin de evitar cualquier tipo de inconveniente a futuro

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.

**3.8.8. HERZUMA 440 MG POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCION PARA INFUSION**

Radicado : 20201018265

Fecha : 31/01/2020

Interesado : Raisbeck & Castro

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2019 numeral 3.2.3 y a la Resolución No. 2019053005 en el sentido de:

1. Aclarar que términos debes ser empleados para el texto del producto:
 - c. Cáncer de mama temprana o Cáncer de mama precoz
 - d. Cáncer gástrico metastásico o Cáncer gástrico avanzado
2. De ser el caso, se sirva realizar las correcciones respectivas al acto administrativo con el fin de evitar cualquier tipo de inconveniente a futuro
3. Aclarar a que hace referencia la cita:

“cabe señalar que en el presente acto administrativo solo fue acogido únicamente lo concerniente al tema farmacológico”

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.

3.8.9. XELJANZ® 5 mg

Radicado : 20201038141
Fecha : 25/02/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.1.3, con el fin de incluir explícitamente la aprobación de la nueva indicación y dosificación de colitis ulcerativa, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas e interacciones del producto de la referencia, conforme a lo solicitado en el radicado inicial 20191000895 el 03 de Enero de 2019, a lo descrito en la solicitud incluida en el mismo numeral, y tal cual se encuentra descrito en la información para prescribir y el inserto versión CDS 17.0 del 29 de mayo de 2018_v2.0, aprobados por su Despacho en dicho concepto.

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.

3.8.10. FYCOMPA®

Expediente : 20156837
Radicado : 20201041391
Fecha : 28/02/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2 mg de perampanel
Cada tableta recubierta contiene 4 mg de perampanel
Cada tableta recubierta contiene 6 mg de perampanel
Cada tableta recubierta contiene 8 mg de perampanel

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.1.2, a través del cual se aprobó la evaluación farmacológica del producto de la referencia. La aclaración es solicitada en lo que respecta a las secciones: reacciones adversas, dosificación y grupo etario, como se describe a continuación. Adicionalmente, se hace esta solicitud en función de ajustar el inserto versión 1_basado en US PI Sep 2018 a las indicaciones aprobadas y por tanto a la información farmacológica en concordancia con dichas indicaciones.

Las secciones por corregir, de acuerdo al interesado, se encuentran detalladas a continuación:

Figura en el Acta No. 16 del 2019 numeral 3.1.1.2	Comentarios
Reacciones adversas Pacientes pediátricos (4 a <12 años de edad). En dos estudios en pacientes pediátricos de 4 a <12 años con epilepsia, un total de 225 pacientes recibieron Fycompa, con 110 pacientes expuestos durante al menos 6 meses, y 21 pacientes durante al menos 1 año. Las Reacciones adversas en pacientes pediátricos de 4 a <12 años de edad fueron similares a los observados en pacientes de 12 años y mayores.	De acuerdo al interesado se debe eliminar esta información dado que las indicaciones aprobadas son para adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.
Dosificación y Grupo etario: La dosis inicial recomendada de Fycompa en adultos y pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores es de 2 mg administrada por vía oral una vez al día al acostarse. Se puede aumentar la dosis con un intervalo semanal como mínimo en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad.	

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.

**3.8.11. PLAQUINOL TABLETAS DE 400 mg
PLAQUINOL® TABLETAS DE 200 mg**

Expediente : 29818 // 19942195
Radicado : 20191124508 / 20191152121 // 20191124512
Fecha : 13/03/2020
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de Medicamentos INVIMA

Composición:
Cada tableta contiene 400 mg de Hidroxicloroquina Sulfato
Cada tableta recubierta contiene 155 mg de Hidroxicloroquina base equivalente a 200 mg de Hidroxicloroquina Sulfato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 15 de 2019 numeral 3.4.1.3 y 3.4.1.14., por cuanto en concepto del numeral 3.4.1.3 se evidencia dos conceptos: aprobar y requerir, para los mismos documentos:

Inserto versión CAC-CCDS V8- v11 + CCDSV12 + AEMPS Revisión: Agosto 2019.
Información para prescribir versión IP_V11_V12_LRC 26-Jul-28 – Revisión Agosto 2019.

Adicionalmente, en el numeral 3.4.1.14 se aplaza el concepto motivado por el alcance 20191152121 del 08/08/2019, pero este fue evaluado en el numeral 3.4.1.3 de la misma acta, el tramite corresponde a la misma solicitud para los expedientes 19912195 y 29818.

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.

3.8.12. KANJINTI®

Expediente : 20156891
Radicado : 20181269714 / 20191124922
Fecha : 31/03/2020
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

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 aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.2.2, en el sentido de indicar si en la sección de “Composición”, es pertinente nombrar que para este producto existen dos presentaciones (150 y 420 mg), las cuales, al reconstituir a solución mantienen la misma concentración: 21 mg/mL de Trastuzumab; teniendo en cuenta que la Norma farmacológica 6.0.0.0.N10 contempla tanto la concentración por vial como la reconstituida:

L01XC03	TRASTUZUMAB	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	420mg/vial
L01XC03	TRASTUZUMAB	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR	150 mg / Vial (reconstituido: 21 mg / 1 mL)
L01XC03	TRASTUZUMAB	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR	440 mg / Vial (reconstituido: 21 mg / 1 mL)
L01XC03	TRASTUZUMAB	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	21 mg / 1mL (reconstituido)

Así mismo, indicar si en la Forma farmacéutica se incluye Polvo liofilizado, dado que el interesado la menciona en su solicitud y que el producto de referencia con el cual se comparó (Herceptin®), la describe de esta manera.

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.



**3.8.13. JARDIANCE 10 mg
JARDIANCE® 25 mg**

Expediente : 20073367 / 20061998
Radicado : 20201037977
Fecha : 25/02/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10mg de Empagliflozina
Cada tableta recubierta contiene 25mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.4.1.15, en el sentido de que sea conceptuado en acta lo siguiente:

- Dosificación
- Precauciones y advertencias
- Interacciones
- Inserto versión 2018SEP24_V13MOD
- información para prescribir versión V_13 MOD Del 24 de septiembre de 2018

Lo anterior debido a que la sala indica que fue desistida la modificación del ítem de posología y no se conceptua sobre la aprobación de la IPP y el inserto, no obstante, en respuesta a auto el interesado solicita:

- Desistimiento de la solicitud de modificación de indicación para los productos de la referencia
- El desistimiento de la solicitud de modificación del ítem contraindicaciones
- La aprobación de los siguientes ítems:
 - o Dosificación
 - o Precauciones y advertencias
 - o Interacciones
 - o Inserto versión 2018SEP24_V13MOD
 - o información para prescribir versión V_13 MOD Del 24 de septiembre de 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.

**3.8.14. JARDIANCE DUO® 12.5mg/850mg
JARDIANCE DUO® 12.5 mg / 1000 mg**

Expediente : 20101206 / 20101182
Radicado : 20201037975
Fecha : 25/02/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 850mg de Clorhidrato de Metformina
Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina

Forma farmacéutica:
Tabletas Recubiertas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.4.1.14, en el sentido de que sea conceptuado en acta lo siguiente:

- Dosificación
- Precauciones y advertencias
- Interacciones
- Inserto versión 2018OCT19_V13 MOD
- Información para prescribir V_13 MOD del 19 de octubre de 2018

Lo anterior debido a que la sala indica que fue desistida la modificación del ítem de posología y no se conceptua sobre la aprobación de la IPP y el inserto, no obstante, en respuesta a auto el interesado solicita:

- Desistimiento de la solicitud de modificación de indicación para los productos de la referencia
- El desistimiento de la solicitud de modificación del ítem contraindicaciones
- La aprobación de los siguientes ítems:
 - o Dosificación
 - o Precauciones y advertencias
 - o Interacciones
 - o Inserto versión 2018OCT19_V13 MOD
 - o Información para prescribir V_13 MOD del 19 de octubre de 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.

3.8.15. HUMAN ALBUMIN 20%

Expediente : 19902443
Radicado : 20181196099 / 20191108202 / 20191120069 / 20191243041
Fecha : 06/12/2019
Interesado : Grupo de apoyo Comisión Revisora INVIMA

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 aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.6.24, en el sentido pronunciarse sobre la solicitud de aprobación del Inserto Versión 2, fecha de revisión de texto Marzo 2008 realizada por el interesado.

Así mismo, el interesado radicó escrito No. 20191243041 del 06 de Diciembre de 2019 con información complementaria a la respuesta a auto.

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.8.16. ROTARIX SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19991862
Radicado : 20201045112
Fecha : 02/03/2020
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2019 numeral 3.6.6, en el ítem composición del producto de la referencia, con el fin de que se conceptue como fue solicitado en los folios 6 a 7 y folios 1468 a 1470 del radicado inicial 2018117429, quedando así:

"Una dosis (1.5 mL) de Rotarix Suspensión oral contiene:

Rotavirus Humano Vivo Atenuado (Cepa RIX4414): No menos de $10^{6.0}$ CCID₅₀

Excipientes: Sucrosa 1,073 g, Adipato disódico 132,74 mg, DMEM 2,26 mg (Dulbecco's Modified Eagle Medium: preparado internamente con las materias primas descritas en la farmacopea y las monografías de GSK Biologicals) y Agua para inyección c.s.p. 1,5 mL"

Lo anterior, con el fin de dar cumplimiento al Auto 2020001364 (radicado 20181118131) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

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.

3.8.17. TETRAXIM®

Expediente : 19933276
Radicado : 20181260800 / 20191116446 / 20191148645
Fecha : 02/04/2020
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

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

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 aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.6.7 SEMNNIMB, en el sentido de señalar si en las indicaciones conceptuadas se incluye la siguiente información (subrayada en el texto); la cual hace parte de la solicitud del interesado y se menciona en la Información para prescribir - RCP aprobados en dicha Acta:

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



“Indicaciones:

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

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

...”

Así mismo, una vez revisada la Información para prescribir - RCP aprobados, se evidencia que la posología que allí aparece difiere de la conceptuada. Por tanto, se solicita a la Sala indicar la dosificación correspondiente al producto de la referencia.

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.

3.8.18. SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822

Radicado : 20191013169

Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada jeringa prellenada o vial de 0.5mL de suspensión contiene 1 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, cada uno conjugado con una proteína transportadora (proteína D (PD); 3 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipo 4 conjugado con una proteína transportadora (proteína D (PD), 3 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipo 18C conjugado con toxoide tetánico (TT) y 3 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipo 19F conjugado con toxoide diftérico (DT)).

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

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 aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2019 numeral 3.6.4, en el sentido de indicar la Norma farmacológica para el producto de la referencia.

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.

3.8.19. XELJANZ ® 5 mg

Expediente : 20059967

Radicado : 20191000895

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 aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2019 numeral 3.4.1.11 SEMNNIMB para los ítems de dosificación, advertencias y precauciones, y reacciones adversas en cuanto se omitió información que se menciona en

el inserto e Información para prescribir aprobados para el producto de la referencia mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.1.3 SEMNNIMB.

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 16 de abril 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

MARIANA ACEVEDO SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ
Miembro SEMNNIMB

JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ MARTÍNEZ
Miembro SEMNNIMB



La salud
es de todos

Minsalud

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

DIEGO ALEJANDRO GUTIÉRREZ
TRIANA
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

JUDITH DEL CARMEN MESTRE
ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018