



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
ACTA No. 18 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
10, 11, 12 y 13 DE DICIEMBRE DE 2018

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 Moléculas nuevas

3.1.2 Modificación de Indicaciones

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 Moléculas nuevas

3.2.2 Moléculas competidoras (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.4 Modificación de indicaciones

3.1.13.1 UNIFICACIONES

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz



Kervis Asid Rodriguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Angélica Ginneth Fula Arguello
Johanna Andrea García Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramírez Pedreros
Mayra Alejandra Gómez Leal
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB

Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB

Acta No. 15 de 2018 SEMNNIM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1 CABOMETYX 20 mg CABOMETYX 40 mg CABOMETYX 60 mg

Expediente : 20151264
Radicado : 20181189530
Fecha : 17/09/2018
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta contiene 20mg de Cabozantinib (S)-malato

Cada tableta contiene 40mg de Cabozantinib (S)-malato

Cada tableta contiene 60mg de Cabozantinib (S)-malato



Forma farmacéutica:
Comprimidos recubiertos

Indicaciones:

Cabometyx está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado:

- En adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o elevado.
- En adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (METEOR). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días.

En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN).

Perforaciones y fístulas

Se han observado perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI) graves, en ocasiones mortales, con cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria



intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Eventos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave con la utilización de cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten hemorragias considerables o estén en riesgo de sufrirlas.

Complicaciones en la cicatrización

Se han observado complicaciones en la cicatrización con la utilización de cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía dental. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención, se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión con la utilización de cabozantinib. La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib.





Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib se debe reducir en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Se han observado casos de proteinuria con la utilización de cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ECG durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos).

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución



cuando cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib (ver secciones “Posología/Dosificación – Modo de Administración” e “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp), en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los pacientes, acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina).

Advertencias sobre excipientes

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes graves asociadas con el medicamento son: hipertensión, diarrea, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP), embolia pulmonar, fatiga e hipomagnesemia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) incluyeron: diarrea, hipertensión, fatiga, AST elevada, ALT elevada, náuseas, apetito disminuido, SEPP, disgeusia, recuento de plaquetas disminuido, estomatitis, anemia, vómitos, peso disminuido, dispepsia, y estreñimiento. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR



sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se listan en la Tabla según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas con el uso de cabozantinib en el CCR avanzado

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		absceso	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia		
Trastornos endócrinos	hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	deshidratación, disminución del apetito, hiperglicemia, hipoglicemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia	deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso	neuropatía periférica sensitiva, disgeusia cefalea, mareos,		convulsiones
Trastornos del oído y el laberinto		tinnitus	
Trastornos vasculares	hipertensión	embolia pulmonar	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonía, disnea, tos		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor bucal, boca seca	pancreatitis, dolor en la zona superior del abdomen, enfermedad por	fístula anal

		reflujo gastroesofágico, hemorroides	
Trastornos hepatobiliares			hepatitis colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis acneiforme, erupción, erupción maculopapular, piel seca, alopecia, cambios de color del pelo	prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor en una extremidad, espasmos musculares, artralgia		osteonecrosis de la mandíbula
Trastornos renales y urinarios	proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia	edema periférico	
Investigaciones	peso disminuido, ALT, AST y ALP séricas elevadas, bilirrubina en sangre elevada, creatinina elevada, aumento de triglicéridos, disminución de leucocitos, hiperglicemia, hipoglicemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, GGT aumentada, amilasa elevada, colesterol elevado en sangre, lipasa elevada		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		herida complicada	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg una vez al día por vía oral en los estudios pivotaes en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo.

Perforación gastrointestinal (GI)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % (3/331) de los pacientes con



CCR tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de cabozantinib.

Fístulas

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), no se notificaron casos de fístulas.

Hemorragia

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 2,1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% (4/78) en pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

Ha habido incidencias de hemorragias fatales en el programa clínico de cabozantinib
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

No se notificaron casos de SLPR en los estudios METEOR O CABOSUN, pero se ha notificado la incidencia de SLPR en otros estudios clínicos con cabozantinib.

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29%)



e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H2, y antiácidos) con cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

Los datos de estudios in vitro demuestran que cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib.

Quelantes de las sales biliares

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesevelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos

No se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de cabozantinib es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas





plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Sustratos de la glucoproteína P Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) mientras reciban cabozantinib.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:
Posología

El tratamiento con Cabometyx® se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

La dosis recomendada de Cabometyx® es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con Cabometyx® (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios. Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación *Common terminology criteria for adverse events* (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de CABOMETYX® según las reacciones adversas

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente.	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas





	terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de CABOMETYX®.

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4.

Se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Raza

Existe poca experiencia de uso en pacientes no caucásicos.



Insuficiencia renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la dosis recomendada de cabozantinib es de 40 mg una vez al día. Los pacientes se deben monitorizar para posibles reacciones adversas y se debe considerar el ajustar o interrumpir la dosis, en caso necesario. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardíaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181189530
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181189530
- Información para el paciente allegado mediante radicado No. 20181189530

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:



Para la indicación en adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) (estudio METEOR):

- Justificar que impacto puede tener que el estudio sea abierto y que el criterio de detener la administración del medicamento sea por decisión del investigador con base en su percepción de beneficio.
- Se justifique la solicitud de indicación para subgrupos o estados funcionales donde los resultados no fueron estadísticamente significativos.
- Allegar un análisis de calidad de vida que considere el efecto de una presencia de 10% más de eventos adversos grado 3 y 4 con cabozantinib y el deterioro en calidad de vida en el uso del medicamento para el tratamiento de cáncer de tiroides.

Para la indicación en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o elevado (estudio CABOSUN), allegar datos de mayor tiempo de seguimiento junto con el análisis de calidad de vida.

La Sala recuerda a los interesados que la traducción de los documentos presentados deben ceñirse lo mejor posible a su real significado, en especial lo relacionado con los resultados de los estudios clínicos. Igualmente, se debe prestar atención a que exista correspondencia entre lo presentado en el Formato de evaluación y la información soporte y que el mismo contenga los datos de todos los estudios que soportan las indicaciones solicitadas.

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

3.1.1.2 STAQUIS

Expediente : 20151614
Radicado : 20181193928
Fecha : 21/09/2018
Interesado : Pfizer S.A.S



**Composición:**

Cada g de ungüento contiene 20 mg de Crisaborol

Forma farmacéutica:

Ungüento

Indicaciones:

Staquis está indicado para el tratamiento tópico de dermatitis atópicas de leves a moderadas en pacientes de 2 años en adelante.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Staquis no está indicado para la administración oftálmica, oral o intravaginal. En casos de exposición accidental a estas áreas, el ungüento se debe lavar y/o enjuagar por completo con agua.

Hipersensibilidad

Se ha presentado hipersensibilidad, incluida urticaria de contacto, en pacientes tratados con Staquis. Se debe sospechar de hipersensibilidad en el evento de prurito severo, hinchazón y eritema en el lugar de la aplicación o en un lugar distante. Si ocurren señales o síntomas de hipersensibilidad, suspenda la aplicación de Staquis inmediatamente y comience un tratamiento apropiado

Reacciones adversas:

Los eventos adversos (EA) más comunes relacionados con el medicamento derivados de los ensayos clínicos completados de STAQUIS (ensayos 1 y 2) fueron las reacciones en el lugar de la aplicación (5,6% y 3,6% para los grupos con STAQUIS y con excipientes, respectivamente) y la mayoría se clasificaron como leves. De estas reacciones en el lugar de la aplicación relacionadas con el medicamento, el dolor en el lugar de la aplicación (p. ej.: sensación de quemadura o picazón) fue el único EA relacionado con el tratamiento que mostró una diferencia de relevancia clínica entre las tasas de los grupos de tratamiento (4,4% y 1,2% para los grupos con STAQUIS y con excipientes, respectivamente). En general, el dolor en el lugar de la aplicación se observó al principio del período de tratamiento y su naturaleza fue transitoria, se resolvía espontáneamente.

Tabla 1: Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar	Reacciones en el lugar de la aplicación (p. ej.:





de la administración	dolor en el lugar de la aplicación*, prurito en el lugar de la aplicación)
----------------------	--

* Se refiere a la sensación de la piel, por ejemplo: ardor o picazón.

Interacciones:

Con base en los datos in vitro e in vivo (consulte la sección 5.2), no se espera que crisaborol ni sus 2 metabolitos principales causen interacciones medicamentosas por inducción o inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Uno de los 2 metabolitos mostró una inhibición moderada de uridina difosfato (UDP) glucuronosiltransferasa (UGT) 1A9 y puede resultar en un aumento moderado de las concentraciones de sustratos sensibles de UGT1A9

Vía de administración:

Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Adultos

Se debe aplicar Staquis en una capa fina sobre las áreas afectadas dos veces al día.

Se puede utilizar Staquis en todas las zonas de la piel, incluida la cara, el cuello y las áreas intertriginosas. No se ha estudiado la administración de Staquis en el cuero cabelludo.

Población pediátrica

La posología es la misma para niños y adolescentes (entre 2 a 17 años) que para adultos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de STAQUIS en pacientes menores de 2 años. No existen datos disponibles.

Poblaciones especiales

No se han realizado ensayos clínicos con sujetos que tienen deterioro renal o deterioro hepático.

Los estudios clínicos de Staquis no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años y mayores como para determinar si responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes.

Método de administración



Staquis es para uso tópico solamente y no para ser administrado de forma oral, oftálmica o intravaginal.

No se ha estudiado el funcionamiento de Staquis bajo oclusión.

Se les debe instruir a los pacientes a lavar sus manos después de aplicar Staquis, a menos que sean sus manos las que están siendo tratadas. Si otra persona aplica Staquis al paciente, ellos también se deben lavar las manos después de la aplicación.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto CDSv3.0_14Jun2018_v1
- Información para prescribir CDSv3.0_14Jun2018_v1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar el no uso de comparador activo dado que existen alternativas disponibles en el mercado. Igualmente, se debe sustentar el corto tiempo de seguimiento para una patología que requiere uso crónico del medicamento.

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

3.1.1.3 VERZENIO

Expediente : 20151785
Radicado : 20181197818
Fecha : 27/09/2018





Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 50 Abemaciclib.

Cada comprimido recubierto contiene 100 Abemaciclib.

Cada comprimido recubierto contiene 150 Abemaciclib.

Cada comprimido recubierto contiene 200 Abemaciclib.

Forma farmacéutica:

Comprimidos Recubiertos

Indicaciones:

Verzenio está indicado:

- En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Diarrea

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



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

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

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

Neutropenia

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





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

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

Hepatotoxicidad

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

En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasas con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado <3 fue de 14 días. En Monarch 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado <3 fue de 14 días. En Monarch 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasas con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 71 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En Monarch 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 13 días.

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

Tromboembolismo Venoso





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

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

Toxicidad Embrio-Fetal

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

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

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de Riesgos

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

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





máxima recomendada en humanos. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales

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

Lactancia

Resumen de Riesgos

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

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Pruebas de Embarazo

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

Anticoncepción

Mujeres

Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver sección Embarazo). Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen



anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

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

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Lactosa

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

Reacciones adversas:



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

- Diarrea.
- Neutropenia
- Hepatotoxicidad
- Tromboembolia venosa

Experiencia en los estudios clínicos

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

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

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

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

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron Verzenio más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en $\geq 5\%$ de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de



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

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

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

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

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

	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %

Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	81	9	0	30	1	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0
Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^a	39	4	<1	29	2	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia	41	20	2	2	<1	<1
Anemia	28	6	0	5	1	0
Leucopenia	21	7	<1	2	0	<1
Trombocitopenia	10	2	<1	2	<1	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						
Fatiga	40	2	0	32	0	0
Enfermedad tipo influenza	10	0	0	8	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0
Análisis						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotrasferasa de alanina	16	6	<1	7	2	0
Incremento en aminotransferasa de aspartato	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

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

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

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

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

Incremento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular]. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR



calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

Monarch 2: Verzenio en Combinación con Fulvestrant

Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina previa adyuvante o metastásica

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

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

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

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

Se reportaron muertes durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo



más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

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

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

	Verzenio más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náusea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal ^a	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^b	43	5	<1	25	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia ^c	46	24	3	4	1	<1
Anemia ^d	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia ^e	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia ^f	16	2	1	3	0	<1
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						
Fatiga ^g	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Exantema	11	1	0	4	0	0

Trastornos del Sistema Nervioso						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
Análisis						
Incremento aminotransferasa de alanina	13	4	<1	5	2	0
Incremento aminotransferasa de aspartato	12	2	0	7	3	0
Incremento creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

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

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

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

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

^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

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

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

	VERZENIO más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Descenso en leucocitos	90	23	<1	33	<1	0

Descenso en el recuento de neutrófilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Descenso en el recuento de linfocitos	63	12	<1	32	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	53	<1	1	15	0	0
Incremento de la aminotransferasa de alanina	41	4	<1	32	1	0
Incremento de la aminotransferasa de aspartato	37	4	0	25	4	<1

Incremento de la creatinina

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

Monarch 1: Verzenio administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

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

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

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento

de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

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

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

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

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

Artralgia	15	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso			
Cefalea	20	0	0
Disgeusia	12	0	0
Mareo	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo			
Alopecia	12	0	0
Análisis			
Incremento de creatinina	13	<1	0
Pérdida de peso	14	0	0

^a Incluye astenia, fatiga.

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

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

^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

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

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

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del



periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Verzenio

Inhibidores del CYP3A

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

Ketoconazol

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

Otros Inhibidores Potentes del CYP3A

En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol. En los pacientes que reduzcan la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome Verzenio discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán de evitar los productos de pomelo (toronja).

Inhibidores Moderados del CYP3A

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

Inductores Potentes y Moderados del CYP3A

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

Vía de administración:





Via oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Esquemas Recomendados

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

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

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

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

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

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

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

Modificación de la Dosis

Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales.	
Grado CTCAE	Modificaciones de la Dosis de VERZENIO
Grado 1	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2	Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado ≤ 1 , suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción de dosis.
Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a $\leq$ Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .
Grado 3 o 4 o requiere hospitalización	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .

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

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

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

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

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

^a Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

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

Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A
Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.

Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos



veces al día. Si un paciente que está recibiendo Verzenio suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente.

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

Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave

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

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión CDS02OCT2017 - PTC v 6.0 (20Sep18)
- Información para prescribir Versión CDS02OCT2017 - PTC v 6.0 (20Sep18)

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 datos de mayor tiempo de seguimiento que incluya entre otros desenlaces datos de sobrevida global.
- Análisis de calidad de vida que considere la presencia de más eventos adversos grado 3 y 4 como diarrea, neutropenia y fatiga.





- Explicar el número de muertes asociada al medicamento presentadas en los estudios Monarch 1 y 2.

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

3.1.1.4 BIKTARVY®

Expediente : 20151884
Radicado : 20181199298
Fecha : 28/09/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 52.45mg de Bictegravir, 200mg de Emtricitabina, 28.04mg de Tenofovir alafenamida

Forma farmacéutica:

Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Biktarvy® está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH 1) sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Administración concomitante con rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Precauciones y advertencias:

A pesar de que se ha probado que una supresión viral eficaz con un tratamiento antirretroviral 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.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de las 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.

Los datos de seguridad y eficacia de Biktarvy en pacientes coinfectados por el VIH 1 y el virus de la hepatitis C (VHC) son limitados.

Biktarvy contiene tenofovir alafenamida, que es un componente activo contra el virus de la hepatitis B (VHB).

El abandono del tratamiento con Biktarvy en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Se debe efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio en pacientes coinfectados por VIH y VHB que abandonan el tratamiento con Biktarvy, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Biktarvy en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben controlar 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 abandono 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 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 sangre se hace referencia a las guías de tratamiento de la infección por el VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición in utero

Los análogos de nucleótidos 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 utero 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 (hipertensión, 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 utero 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 inmunitaria

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas residuales 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 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 autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Se debe informar a los pacientes de que ni Biktarvy ni ningún otro tratamiento antirretroviral curan la infección por el VIH, y que pueden presentar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis



Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o con 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 de 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 debido a la administración de tenofovir alafenamida.

Administración concomitante de otros medicamentos

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante y simultánea con antiácidos que contengan magnesio/aluminio, o suplementos de hierro en condiciones de ayuno. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de antiácidos, o tomarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos.

No se recomienda la administración concomitante de algunos medicamentos con Biktarvy: atazanavir, boceprevir, carbamazepina, ciclosporina (vía intravenosa u oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina o sucralfato.

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad de todos los estudios de fase II y III realizados con Biktarvy. En estudios clínicos de pacientes que no habían recibido tratamiento previo tratados con Biktarvy durante 48 semanas, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea (5 %), diarrea (5 %) y náuseas (4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y por orden de frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas¹

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	anemia ²
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	depresión, sueños anormales
Poco frecuentes:	comportamiento suicida, ansiedad, trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	diarrea, náuseas
Poco frecuentes:	vómitos, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes:	angioedema ^{2,3} , erupción, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	artralgia ³
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

¹ Con la excepción de angioedema y anemia (ver nota 2 a pie de página), todas las reacciones adversas se identificaron a partir de estudios clínicos de medicamentos que contenían emtricitabina + tenofovir alafenamida. Las frecuencias se derivaron de los estudios clínicos de fase III de Biktarvy en pacientes que no habían recibido tratamiento previo durante 48 semanas (GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490)

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de medicamentos que contienen emtricitabina + tenofovir alafenamida, pero se identificó a partir de estudios clínicos o experiencia poscomercialización de emtricitabina, cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de emtricitabina, pero no se observó en estudios clínicos aleatorizados controlados en adultos o en estudios clínicos pediátricos de VIH con emtricitabina. La categoría de frecuencia de poco frecuentes se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos estudios clínicos (n=1.563).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.



Síndrome de reconstitución inmunitaria

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir 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 el VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Cambios en la creatinina sérica

Se ha demostrado que bictegravir aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina, sin embargo, estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular. Los aumentos en la creatinina sérica ocurrieron en la semana 4 de tratamiento y se mantuvieron estables hasta la semana 48. En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490, la mediana (Q1, Q3) de la creatinina sérica aumentó en 0,10 (0,03; 0,17) mg/dl; 0,11 (0,03; 0,18) mg/dl, y 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl desde el inicio hasta la semana 48 en los grupos de Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudina, y dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente. No hubo abandonos debido a acontecimientos adversos renales hasta la semana 48 en los estudios clínicos de Biktarvy.

Cambios en la bilirrubina

En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 se observaron aumentos de la bilirrubina total en el 12 % de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se trataron con Biktarvy durante 48 semanas. Los incrementos fueron principalmente de grado 1 (9 %) y de grado 2 (3 %) (1,0 a 2,5 × límite superior de la normalidad), y no se asociaron a reacciones adversas hepáticas ni a otros resultados anómalos de laboratorio relacionados con el hígado. No hubo abandonos debido a acontecimientos adversos hepáticos hasta la semana 48 en los estudios clínicos de Biktarvy.





Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B

En 16 adultos coinfectados por VIH/VHB a quienes se administró Biktarvy (8 adultos infectados por VIH/VHB que no habían recibido tratamiento previo en el estudio GS-US-380-1490; 8 adultos suprimidos infectados por VIH/VHB en el estudio GS-US-380-1878), el perfil de seguridad de Biktarvy fue similar al de los pacientes mono infectados por VIH.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB.

Bictegravir

Bictegravir es un sustrato de CYP3A y UGT1A1. La administración concomitante de bictegravir y medicamentos que inducen fuertemente tanto CYP3A como UGT1A1, tales como rifampicina o la hierba de San Juan, pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de bictegravir, lo cual puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico de Biktarvy y el desarrollo de resistencias; por lo tanto, la administración concomitante está contraindicada. La administración concomitante de bictegravir con medicamentos que inhiben fuertemente tanto CYP3A como UGT1A1, tales como atazanavir, pueden aumentar mucho las concentraciones plasmáticas de bictegravir, por lo que no se recomienda la administración concomitante.



Bictegravir es a la vez sustrato de P-gp y BCRP (breast cancer resistance protein). La relevancia clínica de esta característica no está establecida. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combina bictegravir con medicamentos que se sabe que inhiben P-gp y/o BCRP (p.ej. macrólidos, ciclosporina, verapamilo, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir) (ver también la tabla a continuación).

Bictegravir inhibe el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2, organic cation transporter 2) y el transportador de expulsión de múltiples fármacos y de toxinas 1 (MATE1, multidrug and toxin extrusion transporter 1) in vitro. La administración concomitante de Biktarvy con el sustrato de OCT2 y MATE1 metformina no produjo un aumento clínicamente significativo en la exposición a metformina. Biktarvy se puede administrar de forma conjunta con sustratos de OCT2 y MATE1.

Bictegravir no es un inhibidor o inductor de CYP in vivo.

Emtricitabina

Los estudios in vitro y clínicos de interacciones medicamentosas farmacocinéticas han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por 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 se transporta por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de Biktarvy con medicamentos que afectan fuertemente a la actividad de la P-gp y la BCRP puede conducir a cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej., rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede producir una pérdida del efecto terapéutico de Biktarvy y la aparición de resistencias. La administración concomitante de Biktarvy con otros medicamentos que inhiben a la P-gp y a la BCRP puede aumentar la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor o inductor de CYP3A in vivo.



Otras interacciones

Las interacciones entre Biktarvy o sus componentes individuales y medicamentos administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 1 a continuación (el aumento se indica como “↑”, la disminución como “↓” y la ausencia de cambios, como “↔”; todos los límites sin efecto son 70 %-143 %).

Tabla 1: interacciones entre los componentes individuales de Biktarvy y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir y de tenofovir alafenamida.	La administración concomitante con la hierba de San Juan está contraindicada debido al efecto de la hierba de San Juan sobre bicitegravir, componente de Biktarvy.
ANTIINFECCIOSOS		
Antimicobacterianos		
Rifampicina (600 mg una vez al día), Bicitegravir ¹ (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Bicitegravir: AUC: ↓ 75 % $C_{máx}$: ↓ 28 % Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifampicina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La administración concomitante está contraindicada debido al efecto de rifampicina sobre bicitegravir, componente de Biktarvy.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Rifabutina (300 mg una vez al día), Bictegravir ¹ (Inducción de CYP3A y P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 38 % $C_{\min}$: ↓ 56 % $C_{\max}$: ↓ 20 % Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante debido a que se prevé que reduzca la concentración de tenofovir alafenamida.
Rifapentina (Inducción de CYP3A y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de rifapentina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.





Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Antivirales contra el VIH-1		
Atazanavir (300 mg una vez al día), cobicistat (150 mg una vez al día), bicitgravir ¹ (Inhibición de CYP3A, UGT1A1 y P-gp/BCRP)	Bicitgravir: AUC: ↑ 306 % $C_{\text{máx}}$: ↔	No se recomienda la administración concomitante.
Atazanavir (400 mg una vez al día), bicitgravir ¹ (Inhibición de CYP3A y UGT1A1)	Bicitgravir: AUC: ↑ 315 % $C_{\text{máx}}$: ↔	
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
Boceprevir Telaprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante con boceprevir o telaprevir puede afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida en base a los datos in vitro.	No se recomienda la administración concomitante.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día), bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida ²	Bictegravir: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg³ una vez al día), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Inhibición de P-gp/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 57 % $C_{\max}$: ↑ 28 % Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
Antifúngicos		
Voriconazol (300 mg dos veces al día), bicitegravir¹ (Inhibición de CYP3A)	Bicitegravir: AUC: ↑ 61 % $C_{\max}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.





Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Itraconazol Posaconazol (Inhibición de P-gp y BCRP)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de itraconazol posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bictegavir.	
Macrólidos		
Azitromicina Claritromicina (Inhibición de P-gp)	No estudiado. Interacción no estudiada. La administración concomitante de azitromicina o claritromicina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bictegavir.	Se recomienda precaución debido al posible efecto de estos fármacos sobre bictegavir, componente de Biktarvy.
ANTIEPILEPTICOS		
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida ⁴ (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 54 % $C_{\max}$: ↓ 57 % Interacción no estudiada con bictegavir. La administración concomitante de carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegavir.	No se recomienda la administración concomitante.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitgravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.





Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
ANTIÁCIDOS, SUPLEMENTOS Y MEDICAMENTOS ESTABILIZADORES DEL PH		
Suspensión antiácida que contiene magnesio o aluminio (20 ml dosis única ⁵), bictegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bictegravir (suspensión antiácida 2 horas antes, en ayunas): AUC: ↓ 52 % $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 58 % Bictegravir (suspensión antiácida tras 2 horas, en ayunas): AUC: ↔ $C_{m\acute{a}x}$: ↔ Bictegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 79 % $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 80 % Bictegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↓ 47 % $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 49 %	Biktarvy no se debe tomar de forma simultánea con suplementos que contengan magnesio y/o aluminio debido a que se prevé que reduzcan la exposición a bictegravir. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes, o administrarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio.
Fumarato ferroso (324 mg dosis única), bictegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bictegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 63 % $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 71 % Bictegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 25 %	Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Carbonato de calcio (1200 mg dosis única), bicitegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bicitegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 33 % $C_{\max}$: ↓ 42 % Bicitegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔	Biktarvy y los suplementos que contienen calcio se pueden tomar juntos, con independencia de los alimentos.
Sucralfato (Quelación con cationes polivalentes)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg dosis única), tenofovir alafenamida ⁶	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ Sertralina: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ No se espera interacción con bicitegravir y emtricitabina	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina (vía intravenosa u oral) (Inhibición de P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. Se espera que la administración concomitante de ciclosporina (vía intravenosa u oral) aumente las concentraciones plasmáticas de bicitgravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante de ciclosporina (vía intravenosa u oral). Si se necesita la combinación, se recomienda un control clínico y biológico, especialmente de la función renal.
OPIÁCEOS		
Metadona	No estudiado. (No se puede descartar que un metabolito de bicitgravir inhiba las isoenzimas 1A2, 2B6 y 2D6 de CYP).	Se recomienda precaución.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina (500 mg dos veces al día), bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Inhibición de OCT2/MATE1)	Metformina: AUC: ↑ 39 % C _{mín} : ↑ 36 % C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante en pacientes con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe considerar una monitorización estrecha al comienzo de la administración concomitante de bictegravir con metformina, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en estos pacientes. Si es necesario, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día) /etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/bictegravir ¹	Norelgestromina: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día) /etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/emtricitabina/tenofovir alafenamida ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔	
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam (2 mg jarabe oral, dosis única), bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.



- 1 Este estudio se realizó utilizando bictegravir 75 mg en dosis única
- 2 Este estudio se realizó utilizando bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida 75/200/25 mg una vez al día
- 3 Estudio realizado con 100 mg de voxilaprevir adicionales para lograr las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por VHC
- 4 Este estudio se realizó utilizando emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg una vez al día
- 5 El antiácido de máxima potencia contenía 80 mg de hidróxido de aluminio, 80 mg de hidróxido de magnesio y 8 mg de simeticona por ml
- 6 Este estudio se realizó utilizando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida 150/150/200/10 mg una vez al día

De acuerdo a los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Biktarvy o con los componentes de Biktarvy, no se esperan interacciones clínicamente significativas con: amlodipino, atorvastatina, buprenorfina, drospirenona, famciclovir, famotidina, fluticasona, naloxona, norbuprenorfina, omeprazol o rosuvastatina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de bictegravir o de tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, gestación, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de bictegravir y tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal.

Biktarvy solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.





Lactancia

Se desconoce si bictegravir o tenofovir alafenamida se excretan en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales, bictegravir se detectó en el plasma de crías de rata lactantes probablemente debido a la presencia de bictegravir en la leche, sin efectos en las crías lactantes. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de todos los componentes de Biktarvy en recién nacidos/lactantes, por lo tanto, Biktarvy no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por el VIH no den el pecho sus hijos bajo ningún concepto.

Fertilidad

No hay datos en humanos disponibles sobre el efecto de Biktarvy en la fertilidad. Los estudios en animales indican que no hay efectos de bictegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida en el apareamiento ni en la fertilidad.

Vía de administración:

Vía Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Una tableta que se debe tomar una vez al día.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Biktarvy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Biktarvy lo antes posible y continuar con la pauta habitual de administración. Si el paciente omite una dosis de Biktarvy durante más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar con la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Biktarvy, debe tomar otra tableta. Si el paciente vomita transcurrida 1 hora de haber tomado Biktarvy, no necesita tomar otra dosis de Biktarvy hasta la próxima dosis habitual programada.

Pacientes de edad avanzada



Existen datos limitados sobre el uso de Biktarvy en pacientes a partir de 65 años. No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado (CrCl) ≥ 30 ml/min.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Biktarvy en pacientes con CrCl inferior a 30 ml/min, ya que no se dispone de datos suficientes sobre el uso de Biktarvy en esta población.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh) o moderada (clase B de Child Pugh). No se ha estudiado Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Biktarvy se puede tomar con o sin alimentos.

La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión CO-JUN18-EU-JUN18



- Información para prescribir Versión CO-JUN18-EU-JUN18

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 52.45mg de Bictegravir, 200mg de Emtricitabina, 28.04mg de Tenofovir alafenamida

Forma farmacéutica:

Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Biktarvy® está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH 1) sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Administración concomitante con rifampicina y hierba de San Juan (Hypericum perforatum)

Precauciones y advertencias:

A pesar de que se ha probado que una supresión viral eficaz con un tratamiento antirretroviral 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.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de las 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.

Los datos de seguridad y eficacia de Biktarvy en pacientes coinfectados por el VIH 1 y el virus de la hepatitis C (VHC) son limitados.



Biktarvy contiene tenofovir alafenamida, que es un componente activo contra el virus de la hepatitis B (VHB).

El abandono del tratamiento con Biktarvy en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Se debe efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio en pacientes coinfectados por VIH y VHB que abandonan el tratamiento con Biktarvy, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Biktarvy en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben controlar 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 abandono 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 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 sangre se hace referencia a las guías de tratamiento de la infección por el VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición in utero

Los análogos de nucleótidos 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 utero 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 (hipertensión, 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 utero 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 inmunitaria

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas residuales 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 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 autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Se debe informar a los pacientes de que ni Biktarvy ni ningún otro tratamiento antirretroviral curan la infección por el VIH, y que pueden presentar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o con 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 de 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 debido a la administración de tenofovir alafenamida.

Administración concomitante de otros medicamentos

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante y simultánea con antiácidos que contengan magnesio/aluminio, o suplementos de hierro en condiciones de ayuno. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de antiácidos, o tomarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos.

No se recomienda la administración concomitante de algunos medicamentos con Biktarvy: atazanavir, boceprevir, carbamazepina, ciclosporina (vía intravenosa u oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina o sucralfato.

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad de todos los estudios de fase II y III realizados con Biktarvy. En estudios clínicos de pacientes que no habían recibido tratamiento previo tratados con Biktarvy durante 48 semanas, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea (5 %), diarrea (5 %) y náuseas (4 %).



Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y por orden de frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas¹

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	anemia ²
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	depresión, sueños anormales
Poco frecuentes:	comportamiento suicida, ansiedad, trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	diarrea, náuseas
Poco frecuentes:	vómitos, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes:	angioedema ^{2,3} , erupción, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	artralgia ³
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

¹ Con la excepción de angioedema y anemia (ver nota 2 a pie de página), todas las reacciones adversas se identificaron a partir de estudios clínicos de medicamentos que contenían emtricitabina + tenofovir alafenamida. Las frecuencias se derivaron de los estudios clínicos de fase III de Biktarvy en pacientes que no habían recibido tratamiento previo durante 48 semanas (GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490)

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de medicamentos que contienen emtricitabina + tenofovir alafenamida, pero se identificó a partir de estudios clínicos o experiencia poscomercialización de emtricitabina, cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de emtricitabina, pero no se observó en estudios clínicos aleatorizados controlados en adultos o en estudios clínicos pediátricos de VIH con emtricitabina. La categoría de frecuencia de poco frecuentes se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos estudios clínicos (n=1.563).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir 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 el VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Cambios en la creatinina sérica

Se ha demostrado que bictegravir aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina, sin embargo, estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular. Los aumentos en la creatinina sérica ocurrieron en la semana 4 de tratamiento y se mantuvieron estables hasta la semana 48. En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490, la mediana (Q1, Q3) de la creatinina sérica aumentó en 0,10 (0,03; 0,17) mg/dl; 0,11 (0,03; 0,18) mg/dl, y 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl desde el inicio hasta la semana 48 en los grupos de Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudina, y dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente. No hubo abandonos debido a acontecimientos adversos renales hasta la semana 48 en los estudios clínicos de Biktarvy.

Cambios en la bilirrubina

En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 se observaron aumentos de la bilirrubina total en el 12 % de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se trataron con Biktarvy durante 48 semanas. Los incrementos fueron principalmente de grado 1 (9 %) y de grado 2 (3 %) (1,0 a 2,5 × límite superior de la normalidad), y no se asociaron a reacciones adversas hepáticas ni a otros resultados anómalos de laboratorio relacionados con el hígado. No hubo abandonos debido a acontecimientos adversos hepáticos hasta la semana 48 en los estudios clínicos de Biktarvy.



Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B

En 16 adultos coinfectados por VIH/VHB a quienes se administró Biktarvy (8 adultos infectados por VIH/VHB que no habían recibido tratamiento previo en el estudio GS-US-380-1490; 8 adultos suprimidos infectados por VIH/VHB en el estudio GS-US-380-1878), el perfil de seguridad de Biktarvy fue similar al de los pacientes mono infectados por VIH.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB.

Bictegravir

Bictegravir es un sustrato de CYP3A y UGT1A1. La administración concomitante de bictegravir y medicamentos que inducen fuertemente tanto CYP3A como UGT1A1, tales como rifampicina o la hierba de San Juan, pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de bictegravir, lo cual puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico de Biktarvy y el desarrollo de resistencias; por lo tanto, la administración concomitante está contraindicada. La administración concomitante de bictegravir con medicamentos que inhiben fuertemente tanto CYP3A como UGT1A1, tales como atazanavir, pueden aumentar mucho las concentraciones plasmáticas de bictegravir, por lo que no se recomienda la administración concomitante.





Bictegravir es a la vez sustrato de P-gp y BCRP (breast cancer resistance protein). La relevancia clínica de esta característica no está establecida. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combina bictegravir con medicamentos que se sabe que inhiben P-gp y/o BCRP (p.ej. macrólidos, ciclosporina, verapamilo, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir).

Bictegravir inhibe el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2, organic cation transporter 2) y el transportador de expulsión de múltiples fármacos y de toxinas 1 (MATE1, multidrug and toxin extrusion transporter 1) in vitro. La administración concomitante de Biktarvy con el sustrato de OCT2 y MATE1 metformina no produjo un aumento clínicamente significativo en la exposición a metformina. Biktarvy se puede administrar de forma conjunta con sustratos de OCT2 y MATE1.

Bictegravir no es un inhibidor o inductor de CYP in vivo.

Emtricitabina

Los estudios in vitro y clínicos de interacciones medicamentosas farmacocinéticas han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por 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 se transporta por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de Biktarvy con medicamentos que afectan fuertemente a la actividad de la P-gp y la BCRP puede conducir a cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej., rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede producir una pérdida del efecto terapéutico de Biktarvy y la aparición de resistencias. La administración concomitante de Biktarvy con otros medicamentos que inhiben a la P-gp y a la BCRP puede aumentar la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor o inductor de CYP3A in vivo.





Otras interacciones

Las interacciones entre Biktarvy o sus componentes individuales y medicamentos administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 1 a continuación (el aumento se indica como “↑”, la disminución como “↓” y la ausencia de cambios, como “↔”; todos los límites sin efecto son 70 %-143 %).



Tabla 1: interacciones entre los componentes individuales de Biktarvy y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir y de tenofovir alafenamida.	La administración concomitante con la hierba de San Juan está contraindicada debido al efecto de la hierba de San Juan sobre bicitegravir, componente de Biktarvy.
ANTIINFECCIOSOS		
Antimicobacterianos		
Rifampicina (600 mg una vez al día), Bicitegravir ¹ (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Bicitegravir: AUC: ↓ 75 % $C_{\max}$: ↓ 28 % Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifampicina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La administración concomitante está contraindicada debido al efecto de rifampicina sobre bicitegravir, componente de Biktarvy.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Rifabutina (300 mg una vez al día), Bictegravir ¹ (Inducción de CYP3A y P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 38 % $C_{\min}$: ↓ 56 % $C_{\max}$: ↓ 20 % Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante debido a que se prevé que reduzca la concentración de tenofovir alafenamida.
Rifapentina (Inducción de CYP3A y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de rifapentina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.





Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Antivirales contra el VIH-1		
Atazanavir (300 mg una vez al día), cobicistat (150 mg una vez al día), bicitegravir ¹ (Inhibición de CYP3A, UGT1A1 y P-gp/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↑ 306 % C _{máx} : ↔	No se recomienda la administración concomitante.
Atazanavir (400 mg una vez al día), bicitegravir ¹ (Inhibición de CYP3A y UGT1A1)	Bicitegravir: AUC: ↑ 315 % C _{máx} : ↔	
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
Boceprevir Telaprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante con boceprevir o telaprevir puede afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida en base a los datos in vitro.	No se recomienda la administración concomitante.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día), bictegravir/emtricitabin a/tenofovir alafenamida ²	Bictegravir: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.





Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg³ una vez al día), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Inhibición de P-gp/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 57 % $C_{\max}$: ↑ 28 % Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ $C_{\min}$: ↔ $C_{\max}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
Antifúngicos		
Voriconazol (300 mg dos veces al día), bicitegravir¹ (Inhibición de CYP3A)	Bicitegravir: AUC: ↑ 61 % $C_{\max}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Itraconazol Posaconazol (Inhibición de P-gp y BCRP)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de itraconazol posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	
Macrólidos		
Azitromicina Claritromicina (Inhibición de P-gp)	No estudiado. Interacción no estudiada. La administración concomitante de azitromicina o claritromicina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	Se recomienda precaución debido al posible efecto de estos fármacos sobre bicitegravir, componente de Biktarvy.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
ANTIEPILEPTICOS		
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida⁴ (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 54 % $C_{\max}$: ↓ 57 % Interacción no estudiada con bicitegravir. La administración concomitante de carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	No se recomienda la administración concomitante.
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
ANTIÁCIDOS, SUPLEMENTOS Y MEDICAMENTOS ESTABILIZADORES DEL PH		
Suspensión antiácida que contiene magnesio o aluminio (20 ml dosis única⁵), bicitegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bicitegravir (suspensión antiácida 2 horas antes, en ayunas): AUC: ↓ 52 % $C_{máx}$: ↓ 58 % Bicitegravir (suspensión antiácida tras 2 horas, en ayunas): AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Bicitegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 79 % $C_{máx}$: ↓ 80 % Bicitegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↓ 47 % $C_{máx}$: ↓ 49 %	Biktarvy no se debe tomar de forma simultánea con suplementos que contengan magnesio y/o aluminio debido a que se prevé que reduzcan la exposición a bicitegravir. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes, o administrarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio.
Fumarato ferroso (324 mg dosis única), bicitegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bicitegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 63 % $C_{máx}$: ↓ 71 % Bicitegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ $C_{máx}$: ↓ 25 %	Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos.

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Carbonato de calcio (1200 mg dosis única), bicitegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bicitegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 33 % $C_{\max}$: ↓ 42 % Bicitegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔	Biktarvy y los suplementos que contienen calcio se pueden tomar juntos, con independencia de los alimentos.
Sucralfato (Quelación con cationes polivalentes)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg dosis única), tenofovir alafenamida ⁶	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ Sertralina: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ No se espera interacción con bicitegravir y emtricitabina	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina (vía intravenosa u oral) (Inhibición de P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. Se espera que la administración concomitante de ciclosporina (vía intravenosa u oral) aumente las concentraciones plasmáticas de bicittegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante de ciclosporina (vía intravenosa u oral). Si se necesita la combinación, se recomienda un control clínico y biológico, especialmente de la función renal.
OPIÁCEOS		
Metadona	No estudiado. (No se puede descartar que un metabolito de bicittegravir inhiba las isoenzimas 1A2, 2B6 y 2D6 de CYP).	Se recomienda precaución.



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina (500 mg dos veces al día), bicitgravir/emtricitabin a/tenofovir alafenamida (Inhibición de OCT2/MATE1)	Metformina: AUC: ↑ 39 % C _{mín} : ↑ 36 % C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante en pacientes con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe considerar una monitorización estrecha al comienzo de la administración concomitante de bicitgravir con metformina, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en estos pacientes. Si es necesario, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día) /etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/bicitgravir ¹ Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día) /etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/emtricitabina/tenofovir alafenamida ⁴	Norelgestromina: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		



Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Midazolam (2 mg jarabe oral, dosis única), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: $\leftrightarrow$ $C_{\text{máx}}$: $\leftrightarrow$	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.

- 1 Este estudio se realizó utilizando bicitegravir 75 mg en dosis única
- 2 Este estudio se realizó utilizando bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida 75/200/25 mg una vez al día
- 3 Estudio realizado con 100 mg de voxilaprevir adicionales para lograr las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por VHC
- 4 Este estudio se realizó utilizando emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg una vez al día
- 5 El antiácido de máxima potencia contenía 80 mg de hidróxido de aluminio, 80 mg de hidróxido de magnesio y 8 mg de simeticona por ml
- 6 Este estudio se realizó utilizando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida 150/150/200/10 mg una vez al día

De acuerdo a los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Biktarvy o con los componentes de Biktarvy, no se esperan interacciones clínicamente significativas con: amlodipino, atorvastatina, buprenorfina, drospirona, famciclovir, famotidina, fluticasona, naloxona, norbuprenorfina, omeprazol o rosuvastatina.

Fertilidad, embarazo y lactancia





Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de bictegravir o de tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, gestación, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de bictegravir y tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal.

Biktarvy solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si bictegravir o tenofovir alafenamida se excretan en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales, bictegravir se detectó en el plasma de crías de rata lactantes probablemente debido a la presencia de bictegravir en la leche, sin efectos en las crías lactantes. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de todos los componentes de Biktarvy en recién nacidos/lactantes, por lo tanto, Biktarvy no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por el VIH no den el pecho sus hijos bajo ningún concepto.

Fertilidad

No hay datos en humanos disponibles sobre el efecto de Biktarvy en la fertilidad. Los estudios en animales indican que no hay efectos de bictegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida en el apareamiento ni en la fertilidad.

Vía de administración: Vía Oral



Dosificación y Grupo etario: El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología: Una tableta que se debe tomar una vez al día.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Biktarvy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Biktarvy lo antes posible y continuar con la pauta habitual de administración. Si el paciente omite una dosis de Biktarvy durante más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar con la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Biktarvy, debe tomar otra tableta. Si el paciente vomita transcurrida 1 hora de haber tomado Biktarvy, no necesita tomar otra dosis de Biktarvy hasta la próxima dosis habitual programada.

Pacientes de edad avanzada

Existen datos limitados sobre el uso de Biktarvy en pacientes a partir de 65 años. No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado (CrCl) ≥ 30 ml/min.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Biktarvy en pacientes con CrCl inferior a 30 ml/min, ya que no se dispone de datos suficientes sobre el uso de Biktarvy en esta población.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh) o moderada (clase B de Child Pugh). No se ha estudiado Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

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



Forma de administración

Vía oral.

Biktarvy se puede tomar con o sin alimentos.

La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO-JUN18-EU-JUN18 y la información para prescribir Versión CO-JUN18-EU-JUN18

Así mismo, la Sala no 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 Bictegravir es estructuralmente similar a productos como raltegravir con vencimiento de protección.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario.

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

3.1.1.5 GALAFOLD® 123 MG CÁPSULAS

Expediente : 20152309

Radicado : 20181205287

Fecha : 05/10/2018

Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada capsula dura contiene 150mg de Migalastat hidrocloreuro

Forma farmacéutica: Cápsula dura



Indicaciones:

Galafold está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento.

Contraindicaciones:

No tome Galafold si es alérgico a migalastat o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Informe a su médico antes de tomar Galafold si está utilizando terapia de sustitución enzimática.

No debe tomar Galafold si también está utilizando terapia de sustitución enzimática.

Mientras esté tomando Galafold, su médico debe valorar su estado y si su medicamento está funcionando cada 6 meses. Si su estado empeora, su médico debe realizarle pruebas adicionales o interrumpir el tratamiento con Galafold.

Niños y adolescentes

Este medicamento no ha sido estudiado en niños menores de 16 años. Por consiguiente, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta franja de edad.

Otros medicamentos y Galafold

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, dado que algunos medicamentos podrían aumentar o reducir la cantidad de Galafold en el cuerpo.

Embarazo

Existen datos muy limitados respecto a la utilización de este medicamento en mujeres embarazadas. Si está embarazada, piensa que pudiera estarlo o tiene previsto quedarse embarazada, no tome este medicamento hasta que haya consultado a su médico, farmacéutico o enfermero. Mientras esté tomando Galafold debe utilizar un método anticonceptivo.

Lactancia

No tome este medicamento si está dando el pecho a su hijo hasta que haya consultado con su médico, farmacéutico o enfermero. No se sabe si este



medicamento se excreta en la leche materna. Su médico decidirá si debe interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento temporalmente.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Dolor de cabeza

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Palpitaciones (sensación de latidos fuertes)
- Sensación anormal de movimiento (vértigo)
- Diarrea
- Náuseas
- Dolor de estómago
- Estreñimiento
- Sequedad de boca
- Necesidad repentina de defecar (de ir al baño)
- Indigestión (dispepsia)
- Cansancio
- Niveles altos de creatinfosfoquinasa en sangre
- Aumento de peso
- Espasmos musculares
- Dolores musculares (mialgia)
- Rigidez de cuello dolorosa (tortícolis)
- Hormigueo en las extremidades (parestesia)
- Mareos
- Reducción del sentido del tacto (hipoestesia)
- Depresión
- Proteína en la orina (proteinuria)
- Falta de aliento (disnea)
- Sangrado nasal (epistaxis)
- Exantema
- Picor persistente (prurito)



- Dolor

Interacciones:

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, dado que algunos medicamentos podrían aumentar o reducir la cantidad de Galafold en el cuerpo.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

La posología recomendada en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores es de 123 mg de migalastat (1 cápsula) en días alternos a la misma hora 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
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181205287
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181205287

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

Composición: Cada cápsula dura contiene 150mg de Migalastat hidrocloreto

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A) y portadores de mutaciones



susceptibles de responder al tratamiento, **signos iniciales de afectación renal, cardíaca o cerebral pero con una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada igual o superior a 30 ml/min/1,73 m².**

Dada la información disponible sobre la patología, el curso natural de la enfermedad y el estadio de la enfermedad en donde se puede obtener beneficios de los tratamientos disponibles, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que contengan como principio activo agalsidasa alfa y agalsidasa beta para que la indicación sea la siguiente “tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry con signos iniciales de afectación renal, cardíaca o cerebral pero con una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada igual o superior a 30 ml/min/1,73 m²”.

Contraindicaciones:

No tome Galafold si es alérgico a migalastat o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Informe a su médico antes de tomar Galafold si está utilizando terapia de sustitución enzimática.

No debe tomar Galafold si también está utilizando terapia de sustitución enzimática.

Mientras esté tomando Galafold, su médico debe valorar su estado y si su medicamento está funcionando cada 6 meses. Si su estado empeora, su médico debe realizarle pruebas adicionales o interrumpir el tratamiento con Galafold.

Niños y adolescentes

Este medicamento no ha sido estudiado en niños menores de 16 años. Por consiguiente, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta franja de edad.

Otros medicamentos y Galafold

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, dado que algunos medicamentos podrían aumentar o reducir la cantidad de Galafold en el cuerpo.

Embarazo

Existen datos muy limitados respecto a la utilización de este medicamento en mujeres embarazadas. Si está embarazada, piensa que pudiera estarlo o tiene





previsto quedarse embarazada, no tome este medicamento hasta que haya consultado a su médico, farmacéutico o enfermero. Mientras esté tomando Galafold debe utilizar un método anticonceptivo.

Lactancia

No tome este medicamento si está dando el pecho a su hijo hasta que haya consultado con su médico, farmacéutico o enfermero. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche materna. Su médico decidirá si debe interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento temporalmente.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Insuficiencia renal Galafold no está recomendado en pacientes con la enfermedad de Fabry portadores de una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m².

El tratamiento pierde efectividad cuando se desarrolla fibrosis miocardiaca.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

De acuerdo con datos in vitro, migalastat no es un inductor de CYP1A2, 2B6 o 3A4. Asimismo, migalastat no es un inhibidor ni un sustrato de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4/5. Migalastat no es un sustrato de MDR1 o BCRP, ni tampoco un inhibidor de transportadores de eflujos en humanos BCRP, MDR1 o BSEP. Asimismo, migalastat no es un sustrato de MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 u OCT2, ni tampoco es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o de transportadores de absorción en humanos MATE2-K.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres No se recomienda utilizar Galafold en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo





Existen datos limitados sobre el uso de Galafold en mujeres embarazadas. En conejos, se observó una toxicidad del desarrollo solamente en dosis tóxicas para la madre. No se recomienda utilizar Galafold durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Galafold se secreta en la leche materna. No obstante, en ratas lactantes se ha demostrado la presencia de migalastat en la leche. Por consiguiente, no puede excluirse un riesgo de exposición a migalastat en lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Galafold tras valorar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de Galafold sobre la fertilidad en el ser humano. Se observaron efectos temporales y totalmente reversibles de infertilidad en ratas con migalastat en todas las dosis evaluadas. La reversibilidad completa se obtuvo 4 semanas después de la interrupción del tratamiento. Se observaron similares hallazgos preclínicos como consecuencia de un tratamiento con otros iminoazúcares. Migalastat no afectó a la fertilidad en ratas hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas más comunes fueron cefaleas, experimentadas por un 10% de los pacientes tratados con Galafold.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente dentro del sistema de clasificación de órganos.





Tabla 1: Reacciones adversas con Galafold en ensayos clínicos

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia Mareos Hipoestesia
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas Dolor abdominal Estreñimiento Sequedad de boca Necesidad urgente de defecar Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares Mialgia Tortícolis Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Dolor
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre Peso aumentado



Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda asistencia médica general. Las cefaleas y los mareos fueron las reacciones adversas más comunes notificadas con dosis de Galafold de hasta 1250 mg y 2000 mg, respectivamente.

Vía de administración: Oral

Posología y forma de administración:

El tratamiento con Galafold debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Fabry. Galafold no está indicado para un uso simultáneo con la terapia de sustitución enzimática.

Posología

La posología recomendada en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores es de 123 mg de migalastat (1 cápsula) en días alternos a la misma hora del día.

Dosis olvidadas

Galafold no se debe tomar durante 2 días consecutivos. Si se olvida una dosis durante todo un día, el paciente debe tomar la dosis olvidada de Galafold solamente en el plazo de 12 horas siguientes a la hora habitual a la que se toma la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas, el paciente debe volver a tomar Galafold el día correspondiente a la siguiente dosis y a la hora habitual, de acuerdo con la pauta posológica de días alternos.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Galafold en niños de 0 a 15 años. No se dispone de datos.

Poblaciones especiales:

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad



Insuficiencia renal

Galafold no está recomendado en pacientes con la enfermedad de Fabry portadores de una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de Galafold en pacientes con insuficiencia hepática

Forma de administración

Para vía oral. La exposición a Galafold se reduce en un 40% aproximadamente cuando se ingiere con alimentos y, por consiguiente, no se deben consumir alimentos al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar Galafold para permitir un ayuno mínimo de 4 horas. Durante este periodo, se pueden consumir líquidos claros, incluidas las bebidas con gas. Galafold se debe tomar en días alternos a la misma hora del día para que el paciente obtenga los mayores beneficios.

Las cápsulas deben tragarse enteras. Las cápsulas no se deben partir, triturar ni masticar.

Algunas mutaciones del gen GLA pueden resultar en la producción de formas mutantes o mal plegadas de la α -Gal A. Migalastat es una chaperona farmacológica diseñada para unirse de forma selectiva y reversible con alta afinidad a los sitios activos de algunas formas mutantes de la α -Gal A, cuyos genotipos se denominan mutaciones susceptibles de responder al tratamiento. La unión de migalastat estabiliza estas formas mutantes de α -Gal A en el retículo endoplásmico y facilita su adecuada circulación hacia los lisosomas. Una vez en los lisosomas, la disociación de migalastat restablece la actividad de la α -Gal A, lo que conduce al catabolismo de la GL-3 y los sustratos relacionados.

Las mutaciones de GLA susceptibles y no susceptibles al tratamiento con Galafold figuran en las tablas 2 y 3 respectivamente a continuación.

Los cambios en los nucleótidos enumerados, representan posibles cambios en la secuencia del ADN que dan lugar a mutación del aminoácido. La mutación del aminoácido (cambio en la secuencia de la proteína) es especialmente relevante cuando determina susceptibilidad. Si hay una doble mutación presente en el

mismo cromosoma (varones y mujeres), dicho paciente es susceptible si la doble mutación está presente en una entrada de la tabla 2 (por ejemplo, D55V/Q57L). Si hay una doble mutación presente en diferentes cromosomas (solo en mujeres), dicho paciente es susceptible si una de las mutaciones individuales está presente en la tabla 2.

Tabla 2: Tabla de susceptibilidad a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.70T>C o c.70T>A	c.T70C o c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C o c.72G>T	c.G72C o c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G o c.102T>A	c.T102G o c.T102A	N34K
c.103G>C o c.103G>A	c.G103C o c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A



Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C o c.108G>T	c.G108C o c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C o c.124A>T	c.A124C o c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A o c.126G>C o c.126G>T	c.G126A o c.G126C o c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A o c.153G>T o c.153G>C	c.G153A o c.G153T o c.G153C	M51I
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.159C>G o c.159C>A	c.C159G o c.C159A	N53K
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.184_185insTAG	c.184_185insTAG	S62delinsLA
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A o c.207C>G	c.C207A o c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A o c.216G>T o c.216G>C	c.G216A o c.G216T o c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N



Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.261G>C o c.261G>T	c.G261C o c.G261T	E87D
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.288G>A o c.288G>T o c.288G>C	c.G288A o c.G288T o c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.320A>G	c.A320G	Q107R
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.335G>T	c.G335T	R112L
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C o c.339T>A o c.339T>G	c.T337C o c.T339A o c.T339G	F113L
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A o c.408T>G	c.T408A o c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.465T>A o c.465T>G	c.T465A o c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C o c.471G>T	c.G471C o c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G





Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.496 497delinsTC	c.496 497delinsTC	L166S
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G o c.525C>A	c.C525G o c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C o c.540G>T	c.G540C o c.G540T	L180F
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559 564dup	c.559 564dup	p.M187 S188dup
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T o c.561G>A o c.561G>C	c.G561T o c.G561A o c.G561C	M187I
c.567G>C o c.567G>T	c.G567C o c.G567T	L189F
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C o c.609G>T	c.G609C o c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M





Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
e.640C>T	e.C640T	P214S
e.641C>T	e.C641T	P214L
e.643A>G	e.A643G	N215D
e.644A>G	e.A644G	N215S
e.[644A>G; 937G>T]	e.A644G/G937T	N215S/D313Y
e.644A>T	e.A644T	N215I
e.646T>G	e.T646G	Y216D
e.647A>C	e.A647C	Y216S
e.647A>G	e.A647G	Y216C
e.655A>C	e.A655C	I219L
e.656T>A	e.T656A	I219N
e.656T>C	e.T656C	I219T
e.659G>A	e.G659A	R220Q
e.659G>C	e.G659C	R220P
e.662A>C	e.A662C	Q221P
e.671A>C	e.A671C	N224T
e.671A>G	e.A671G	N224S
e.673C>G	e.C673G	H225D
e.682A>G	e.A682G	N228D
e.683A>G	e.A683G	N228S
e.687T>A o e.687T>G	e.T687A o e.T687G	F229L
e.695T>C	e.T695C	I232T
e.712A>G	e.A712G	S238G
e.713G>A	e.G713A	S238N
e.716T>C	e.T716C	I239T
e.717A>G	e.A717G	I239M
e.720G>C o e.720G>T	e.G720C o e.G720T	K240N
e.724A>G	e.A724G	I242V
e.724A>T	e.A724T	I242F
e.725T>A	e.T725A	I242N
e.725T>C	e.T725C	I242T
e.728T>G	e.T728G	L243W
e.729G>C o e.729G>T	e.G729C o e.G729T	L243F
e.730G>A	e.G730A	D244N
e.730G>C	e.G730C	D244H
e.733T>G	e.T733G	W245G
e.740C>G	e.C740G	S247C
e.747C>G o e.747C>A	e.C747G o e.C747A	N249K
e.748C>A	e.C748A	Q250K
e.749A>C	e.A749C	Q250P
e.749A>G	e.A749G	Q250R
e.750G>C	e.G750C	Q250H
e.758T>C	e.T758C	I253T
e.758T>G	e.T758G	I253S
e.760-762delGTT o e.761-763del	e.760-762delGTT o e.761-763del	p.V254del
e.769G>C	e.G769C	A257P
e.770C>G	e.C770G	A257G
e.770C>T	e.C770T	A257V
e.772G>C o e.772G>A	e.G772C o e.G772A	G258R
e.773G>T	e.G773T	G258V



Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
e.776C>A	e.C776A	P259Q
e.776C>G	e.C776G	P259R
e.776C>T	e.C776T	P259L
e.779G>A	e.G779A	G260E
e.779G>C	e.G779C	G260A
e.781G>A	e.G781A	G261S
e.781G>C	e.G781C	G261R
e.781G>T	e.G781T	G261C
e.788A>G	e.A788G	N263S
e.790G>T	e.G790T	D264Y
e.794C>T	e.C794T	P265L
e.800T>C	e.T800C	M267T
e.805G>A	e.G805A	V269M
e.806T>C	e.T806C	V269A
e.809T>C	e.T809C	I270T
e.810T>G	e.T810G	I270M
e.811G>A	e.G811A	G271S
e.[811G>A; 937G>T]	e.G811A/G937T	G271S/D313Y
e.812G>A	e.G812A	G271D
e.823C>G	e.C823G	L275V
e.827G>A	e.G827A	S276N
e.829T>G	e.T829G	W277G
e.831G>T o e.831G>C	e.G831T o e.G831C	W277C
e.832A>T	e.A832T	N278Y
e.835C>G	e.C835G	Q279E
e.838C>A	e.C838A	Q280K
e.840A>T o e.840A>C	e.A840T o e.A840C	Q280H
e.844A>G	e.A844G	T282A
e.845C>T	e.C845T	T282I
e.850A>G	e.A850G	M284V
e.851T>C	e.T851C	M284T
e.860G>T	e.G860T	W287L
e.862G>C	e.G862C	A288P
e.866T>G	e.T866G	I289S
e.868A>C o e.868A>T	e.A868C o e.A868T	M290L
e.869T>C	e.T869C	M290T
e.870G>A o e.870G>C o e.870G>T	e.G870A o e.G870C o e.G870T	M290I
e.871G>A	e.G871A	A291T
e.877C>A	e.C877A	P293T
e.881T>C	e.T881C	L294S
e.884T>G	e.T884G	F295C
e.886A>G	e.A886G	M296V
e.886A>T o e.886A>C	e.A886T o e.A886C	M296L
e.887T>C	e.T887C	M296T
e.888G>A o e.888G>T o e.888G>C	e.G888A o e.G888T o e.G888C	M296I
e.893A>G	e.A893G	N298S
e.897C>G o e.897C>A	e.C897G o e.C897A	D299E
e.898C>T	e.C898T	L300F





Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T o c.924A>C	c.A924T o c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T o c.936G>C	c.G936T o c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C o c.963G>T	c.G963C o c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A o c.966C>G	c.C966A o c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C o c.978G>T	c.G978C o c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A



Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T o c.1074G>C	c.G1074T o c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

NP GAL 0719

Las mutaciones no susceptibles al tratamiento con Galafold figuran en la tabla 3, a continuación.

DESCONOCIDO en la columna de « secuencia proteica modificada» indica que los cambios en la secuencia proteica causados por las mutaciones no se pueden deducir fácilmente de los cambios en los nucleótidos y necesitan ser determinados experimentalmente. En estos casos, los signos de interrogación en los paréntesis adjuntos indican que los cambios aportados en dicho lugar no han sido confirmados de forma experimental y pueden no ser correctos.

Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1A>C o c.1A>T	c.A1C o c.A1T	M1L
c.1A>G	c.A1G	M1V
c.2T>A	c.T2A	M1K
c.2T>C	c.T2C	M1T
c.2T>G	c.T2G	M1R
c.3G>A o c.3G>T o c.3G>C	c.G3A o c.G3T o c.G3C	M1I
c.19G>T	c.G19T	E7X
c.41T>C	c.T41C	L14P
c.43G>C	c.G43C	A15P
c.44C>A	c.C44A	A15E
c.46C>G	c.C46G	L16V
c.47T>A	c.T47A	L16H
c.47T>C	c.T47C	L16P
c.47T>G	c.T47G	L16R
c.53T>C	c.T53C	F18S
c.56T>A	c.T56A	L19Q
c.56T>C	c.T56C	L19P
c.59C>T	c.C59T	A20V
c.61C>T	c.C61T	L21F
c.62T>C	c.T62C	L21P
c.62T>G	c.T62G	L21R
c.71G>A o c.72G>A	c.G71A o c.G72A	W24X
c.92C>T	c.C92T	A31V
c.109G>C	c.G109C	A37P
c.118C>G	c.C118G	P40A
c.118C>T	c.C118T	P40S
c.119C>A	c.C119A	P40H
c.119C>G	c.C119G	P40R
c.119C>T	c.C119T	P40L
c.127G>A	c.G127A	G43S
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.128G>A	c.G128A	G43D
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A o c.132G>A	c.G131A o c.G132A	W44X



Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
e.132G>T o e.132G>C	e.G132T o e.G132C	W44C
e.134T>C	e.T134C	L45P
e.134T>G	e.T134G	L45R
e.136C>T	e.C136T	H46Y
e.137A>G	e.A137G	H46R
e.137A>T	e.A137T	H46L
e.[138C>G; 153G>T; 167G>T]	e.C138G/G153T/G167T	H46Q/M51L/C56F
e.139T>C o e.139T>A	e.T139C o e.T139A	W47R
e.139T>G	e.T139G	W47G
e.140G>A o e.141G>A	e.G140A o G141A	W47X
e.140G>T	e.G140T	W47L
e.141G>C o e.141G>T	e.G141C o e.G141T	W47C
e.142G>A	e.G142A	E48K
e.144G>T o e.144G>C	e.G144T o e.G144C	E48D
e.145C>A	e.C145A	R49S
e.145C>G	e.C145G	R49G
e.145C>T	e.C145T	R49C
e.146G>C	e.G146C	R49P
e.146G>T	e.G146T	R49L
e.148T>C o e.150C>G o e.150C>A	e.T148C o e.C150G o e.C150A	F50L
e.149T>G	e.T149G	F50C
e.154T>A o e.155G>C	e.T154A o e.G155C	C52S
e.154T>C	e.T154C	C52R
e.154T>G	e.T154G	C52G
e.155G>A	e.G155A	C52Y
e.155G>T	e.G155T	C52F
e.156C>A	e.C156A	C52X
e.156C>G	e.C156G	C52W
e.166T>A o e.167G>C	e.T166A o e.G167C	C56S
e.166T>G	e.T166G	C56G
e.168C>A	e.C168A	C56X
e.187T>A o e.188G>C	e.T187A o e.G188C	C63S
e.187T>C	e.T187C	C63R
e.188G>A	e.G188A	C63Y
e.194G>C (Sitio probable de splicing)	e.G194C (Sitio probable de splicing)	DESCONOCIDO (S65T)
e.194G>T (Sitio probable de splicing)	e.G194T (Sitio probable de splicing)	DESCONOCIDO (S65I)
e.196G>C	e.G196C	E66Q
e.[196G>C; 334C>T]	e.G196C/C334T	E66Q/R112C
e.[196G>C; 1061T>A]	e.G196C/T1061A	E66Q/I354K
e.202C>T	e.C202T	L68F
e.206T>C	e.T206C	F69S
e.208A>G	e.A208G	M70V
e.215T>G	e.T215G	M72R
e.218C>A	e.C218A	A73E
e.227T>G	e.T227G	M76R
e.228G>C o e.228G>A o e.228G>T	e.G228C o e.G228A o e.G228T	M76I





Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.233C>G o c.233C>A	c.C233G o c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C o c.241T>A	c.T241C o c.T241A	W81R
c.242G>A o c.243G>A	c.G242A o c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T o c.243G>C	c.G243T o c.G243C	W81C
c.244A>T	c.A244T	K82X
c.254G>T	c.G254T	G85V
c.256T>C	c.T256C	Y86H
c.256T>G	c.T256G	Y86D
c.257A>G	c.A257G	Y86C
c.258T>G o c.258T>A	c.T258G o c.T258A	Y86X
c.262T>G	c.T262G	Y88D
c.266T>A	c.T266A	L89H
c.266T>C	c.T266C	L89P
c.266T>G	c.T266G	L89R
c.268T>C	c.T268C	C90R
c.269G>A	c.G269A	C90Y
c.270C>A	c.C270A	C90X
c.274G>A	c.G274A	D92N
c.274G>C	c.G274C	D92H
c.274G>T	c.G274T	D92Y
c.275A>G	c.A275G	D92G
c.275A>T	c.A275T	D92V
c.277G>A	c.G277A	D93N
c.277G>T	c.G277T	D93Y
c.278A>G	c.A278G	D93G
c.278A>T	c.A278T	D93V
c.279C>G o c.279C>A	c.C279G o c.C279A	D93E
c.280T>A o c.281G>C	c.T280A o c.G281C	C94S
c.[280T>A; 281G>C]	c.T280A/G281C	C94T
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.281G>A	c.G281A	C94Y
c.281G>T	c.G281T	C94F
c.283T>G	c.T283G	W95G
c.284G>A o c.285G>A	c.G284A o c.G285A	W95X
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.285G>T o c.285G>C	c.G285T o c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G o c.305C>A	c.C305G o c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R
c.319C>T	c.C319T	Q107X
c.320A>T	c.A320T	Q107L
c.331C>T	c.C331T	Q111X
c.334C>A	c.C334A	R112S





Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
e.334C>T	e.C334T	R112C
e.338T>C	e.T338C	F113S
e.347G>T	e.G347T	G116V
e.350T>G	e.T350G	I117S
e.355C>T	e.C355T	Q119X
e.358C>G	e.C358G	L120V
e.[358C>T; 359T>C]	e.C358T/T359C	L120S
e.359T>C	e.T359C	L120P
e.[359T>C; 361G>A]	e.T359C/G361A	L120P/A121T
e.361G>C	e.G361C	A121P
e.369T>G o e.369T>A	e.T369G o e.T369A	Y123X
e.371T>A	e.T371A	V124D
e.374A>C	e.A374C	H125P
e.[374A>T; 383G>A]	e.A374T/G383A	H125L/G128E
e.379A>T	e.A379T	K127X
e.383G>T	e.G383T	G128V
e.386T>C	e.T386C	L129P
e.388A>G	e.A388G	K130E
e.389A>G	e.A389G	K130R
e.392T>A	e.T392A	L131Q
e.392T>C	e.T392C	L131P
e.394G>A o e.394G>C	e.G394A o e.G394C	G132R
e.395G>A	e.G395A	G132E
e.395G>C	e.G395C	G132A
e.398T>A	e.T398A	I133N
e.400T>C	e.T400C	Y134H
e.400T>G	e.T400G	Y134D
e.401A>C	e.A401C	Y134S
e.402T>G o e.402T>A	e.T402G o e.T402A	Y134X
e.406G>C	e.G406C	D136H
e.406G>T	e.G406T	D136Y
e.412G>A o e.412G>C	e.G412A o e.G412C	G138R
e.413G>A	e.G413A	G138E
e.416A>C	e.A416C	N139T
e.422C>A	e.C422A	T141N
e.422C>T	e.C422T	T141I
e.424T>C	e.T424C	C142R
e.425G>A	e.G425A	C142Y
e.426C>A	e.C426A	C142X
e.426C>G	e.C426G	C142W
e.427G>C	e.G427C	A143P
e.439G>A o e.439G>C	e.G439A o e.G439C	G147R
e.440G>A	e.G440A	G147E
e.442A>C o e.444T>A o e.444T>G	e.A442C o e.T444A o e.T444G	S148R
e.443G>A	e.G443A	S148N
e.453C>G o e.453C>A	e.C453G o e.C453A	Y151X
e.456C>A o e.456C>G	e.C456A o e.C456G	Y152X
e.463G>C	e.G463C	D155H
e.467C>A	e.C467A	A156D



Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C o c.484T>A	c.T484C o c.T484A	W162R
c.485G>A o c.486G>A	c.G485A o c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C o c.486G>T	c.G486C o c.G486T	W162C
c.488G>T	c.G488T	G163V
c.491T>G	c.T491G	V164G
c.493G>T	c.G493T	D165Y
c.494A>T	c.A494T	D165V
c.497T>C	c.T497C	L166P
c.500T>A	c.T500A	L167Q
c.500T>C	c.T500C	L167P
c.502A>C	c.A502C	K168Q
c.503A>G	c.A503G	K168R
c.504A>C o c.504A>T	c.A504C o c.A504T	K168N
c.508G>A	c.G508A	D170N
c.508G>C	c.G508C	D170H
c.509A>G	c.A509G	D170G
c.509A>T	c.A509T	D170V
c.511G>C	c.G511C	G171R
c.511G>T	c.G511T	G171C
c.512G>A	c.G512A	G171D
c.514T>A o c.515G>C	c.T514A o c.G515C	C172S
c.514T>C	c.T514C	C172R
c.514T>G	c.T514G	C172G
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A o c.519C>G	c.C519A o c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (Sitio probable de splicing)	c.G547A (Sitio probable de splicing)	DESCONOCIDO (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.550T>G	c.T550G	Y184D
c.552T>A o c.552T>G	c.T552A o c.T552G	Y184X
c.553A>T	c.A553T	K185X
c.557A>C	c.A557C	H186P
c.560T>G	c.T560G	M187R
c.572T>C	c.T572C	L191P
c.588A>T o c.588A>C	c.A588T o c.A588C	R196S
c.601T>C	c.T601C	S201P
c.604T>C	c.T604C	C202R
c.[604T>C; 644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.610T>C o c.610T>A	c.T610C o c.T610A	W204R
c.611G>A o c.612G>A	c.G611A o G612A	W204X





Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.612G>T o c.612G>C	c.G612T o c.G612C	W204C
c.614C>G	c.C614G	P205R
c.617T>C	c.T617C	L206P
c.620A>G	c.A620G	Y207C
c.626G>A	c.G626A	W209X
c.634C>T	c.C634T	Q212X
c.639G>A (Sitio probable de splicing)	c.G639A (Sitio probable de splicing)	DESCONOCIDO
c.[644A>G; 811G>A]	c.A644G/G811A	N215S/G271S
c.[644A>G; 811G>A; 937G>T]	c.A644G/G811A/G937T	N215S/G271S/D313Y
c.648T>A o c.648T>G	c.T648A o c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A o c.666C>G	c.C666A o c.C666G	Y222X
c.667T>A o c.668G>C	c.T667A o c.G668C	C223S
c.667T>C	c.T667C	C223R
c.667T>G	c.T667G	C223G
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.668G>T	c.G668T	C223F
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R
c.676T>C o c.676T>A	c.T676C o c.T676A	W226R
c.677G>A o c.678G>A	c.G677A o c.G678A	W226X
c.678G>T o c.678G>C	c.G678T o c.G678C	W226C
c.679C>T	c.C679T	R227X
c.680G>A	c.G680A	R227Q
c.680G>C	c.G680C	R227P
c.680G>T	c.G680T	R227L
c.688G>A	c.G688A	A230T
c.691G>A	c.G691A	D231N
c.691G>T	c.G691T	D231Y
c.692A>C	c.A692C	D231A
c.692A>G	c.A692G	D231G
c.692A>T	c.A692T	D231V
c.695T>G	c.T695G	I232S
c.700G>T	c.G700T	D234Y
c.701A>G	c.A701G	D234G
c.701A>T	c.A701T	D234V
c.702T>G o c.702T>A	c.T702G o c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C o c.706T>A	c.T706C o c.T706A	W236R
c.706T>G	c.T706G	W236G
c.707G>A o c.708G>A	c.G707A o c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C o c.708G>T	c.G708C o c.G708T	W236C
c.712A>C o c.714T>A o c.714T>G	c.A712C o c.T714A o c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X





Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.734G>A o c.735G>A	c.G734A o c.G735A	W245X
c.734G>T	c.G734T	W245L
c.739T>C	c.T739C	S247P
c.748C>T	c.C748T	Q250X
c.751G>T	c.G751T	E251X
c.755G>C	c.G755C	R252T
c.770C>A	c.C770A	A257D
c.778G>C o c.778G>A	c.G778C o c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A o c.784T>C	c.T784A o c.T784C	W262R
c.785G>A o c.786G>A	c.G785A o c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C o c.786G>T	c.G786C o c.G786T	W262C
c.789T>A o c.789T>G	c.T789A o c.T789G	N263K
c.[790G>T; 805G>A]	c.G790T/G805A	D264Y/V269M
c.791A>C	c.A791C	D264A
c.791A>T	c.A791T	D264V
c.793C>T	c.C793T	P265S
c.794C>G	c.C794G	P265R
c.796G>A	c.G796A	D266N
c.796G>C	c.G796C	D266H
c.796G>T	c.G796T	D266Y
c.797A>C	c.A797C	D266A
c.797A>G	c.A797G	D266G
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A o c.798T>G	c.T798A o c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (Sitio probable de splicing)	c.G801A (Sitio probable de splicing)	DESCONOCIDO (M267I)
c.803T>C	c.T803C	L268S
c.806T>A	c.T806A	V269E
c.[806T>G; 937G>T]	c.T806G/G937T	V269G/D313Y
c.808A>T	c.A808T	I270F
c.811G>T	c.G811T	G271C
c.812G>T	c.G812T	G271V
c.815A>G	c.A815G	N272S
c.815A>T	c.A815T	N272I
c.816C>A o c.816C>G	c.C816A o c.C816G	N272K
c.817T>C o c.819T>A o c.819T>G	c.T817C o c.T819A o c.T819G	F273L
c.820G>A	c.G820A	G274S
c.820G>T	c.G820T	G274C
c.821G>T	c.G821T	G274V
c.823C>T	c.C823T	L275F
c.824T>A	c.T824A	L275H
c.826A>G	c.A826G	S276G
c.826A>T	c.A826T	S276C
c.830G>A o c.831G>A	c.G830A o c.G831A	W277X
c.834T>G o c.834T>A	c.T834G o c.T834A	N278K



Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.[836A>T; 902G>A]	c.A836T/902G>A	Q279L/R301Q
c.837G>C o c.837G>T	c.G837C o c.G837T	Q279H
c.838C>T	c.C838T	Q280X
c.845C>A	c.C845A	T282N
c.847C>T	c.C847T	Q283X
c.848A>C	c.A848C	Q283P
c.848A>G	c.A848G	Q283R
c.853G>C	c.G853C	A285P
c.854C>A	c.C854A	A285D
c.859T>C o c.859T>A	c.T859C o c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A o c.861G>A	c.G860A o c.G861A	W287X
c.861G>C o c.861G>T	c.G861C o c.G861T	W287C
c.863C>A	c.C863A	A288D
c.865A>T	c.A865T	I289F
c.871G>C	c.G871C	A291P
c.874G>A	c.G874A	A292T
c.874G>C	c.G874C	A292P
c.875C>T	c.C875T	A292V
c.877C>G	c.C877G	P293A
c.877C>T	c.C877T	P293S
c.878C>A	c.C878A	P293H
c.878C>T	c.C878T	P293L
c.881T>G o c.881T>A	c.T881G o c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G o c.894T>A	c.T894G o c.T894A	N298K
c.896A>G	c.A896G	D299G
c.899T>A	c.T899A	L300H
c.901C>T	c.C901T	R301X
c.916C>T	c.C916T	Q306X
c.929T>G	c.T929G	L310R
c.931C>T	c.C931T	L311F
c.932T>C	c.T932C	L311P
c.932T>G	c.T932G	L311R
c.934C>T	c.C934T	Q312X
c.935A>C	c.A935C	Q312P
c.947T>A	c.T947A	V316E
c.949A>T	c.A949T	I317F
c.950T>A	c.T950A	I317N
c.950T>G	c.T950G	I317S
c.958A>T	c.A958T	N320Y
c.960T>G o c.960T>A	c.T960G o c.T960A	N320K
c.961C>G	c.C961G	Q321E
c.961C>T	c.C961T	Q321X
c.963_964GG>CA	c.G963C/G964A	Q321H/D322N





Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.974G>A	c.G974A	G325D
c.979C>A	c.C979A	Q327K
c.980A>G	c.A980G	Q327R
c.982G>A o c.982G>C	c.G982A o c.G982C	G328R
c.982G>T	c.G982T	G328W
c.983G>A	c.G983A	G328E
c.983G>T	c.G983T	G328V
c.988C>T	c.C988T	Q330X
c.997C>T	c.C997T	Q333X
c.998A>G	c.A998G	Q333R
c.1012G>T	c.G1012T	E338X
c.1016T>G	c.T1016G	V339G
c.1018T>C o c.1018T>A	c.T1018C o c.T1018A	W340R
c.1019G>A o c.1020G>A	c.G1019A o c.G1020A	W340X
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1022A>G	c.A1022G	E341G
c.1023A>C o c.1023A>T	c.A1023C o c.A1023T	E341D
c.1024C>G	c.C1024G	R342G
c.1024C>T	c.C1024T	R342X
c.1025G>A	c.G1025A	R342Q
c.1025G>C	c.G1025C	R342P
c.1025G>T	c.G1025T	R342L
c.1031T>C	c.T1031C	L344P
c.1034C>G o c.1034C>A	c.C1034G o c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C o c.1045T>A	c.T1045C o c.T1045A	W349R
c.1046G>A o c.1047G>A	c.G1046A o c.G1047A	W349X
c.1048G>C	c.G1048C	A350P
c.1054G>C	c.G1054C	A352P
c.1055C>A	c.C1055A	A352D
c.1058T>G	c.T1058G	M353R
c.1065C>A o c.1065C>G	c.C1065A o c.C1065G	N355K
c.[1067G>A; 1078G>C]	c.G1067A/G1078C	R356Q/G360R
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>A o c.1081G>C	c.G1081A o c.G1081C	G361R
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A o c.1095T>G	c.T1095A o c.T1095G	Y365X
c.1115T>A	c.T1115A	L372Q
c.1115T>C	c.T1115C	L372P
c.1115T>G	c.T1115G	L372R
c.1117G>C	c.G1117C	G373R
c.1118G>A	c.G1118A	G373D
c.1124G>T	c.G1124T	G375V
c.1130C>A	c.C1130A	A377D
c.1132T>C	c.T1132C	C378R
c.1133G>A	c.G1133A	C378Y



Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
e.1133G>C	e.G1133C	C378S
e.1133G>T	e.G1133T	C378F
e.1144T>C	e.T1144C	C382R
e.1145G>A	e.G1145A	C382Y
e.1146C>G	e.C1146G	C382W
e.1147T>C o e.1149C>G o e.1149C>A	e.T1147C o e.C1149G o e.C1149A	F383L
e.1151T>A	e.T1151A	I384N
e.1153A>C	e.A1153C	T385P
e.1156C>T	e.C1156T	Q386X
e.1157A>C	e.A1157C	Q386P
e.1160T>C	e.T1160C	L387P
e.1163T>C	e.T1163C	L388P
e.1165C>G	e.C1165G	P389A
e.1166C>G	e.C1166G	P389R
e.1166C>T	e.C1166T	P389L
e.1187T>A	e.T1187A	F396Y
e.1192G>T	e.G1192T	E398X
e.1193A>C	e.A1193C	E398A
e.1196G>A o e.1197G>A	e.G1196A o e.G1197A	W399X
e.1196G>C	e.G1196C	W399S
e.1202C>G o e.1202C>A	e.C1202G o e.C1202A	S401X
e.1215T>A	e.T1215A	S405R
e.1217A>G	e.A1217G	H406R
e.1219A>G	e.A1219G	I407V
e.1220T>A	e.T1220A	I407K
e.1220T>G	e.T1220G	I407R
e.1228A>C	e.A1228C	T410P
e.1229C>A	e.C1229A	T410K
e.1241T>C	e.T1241C	L414S
e.1243C>T	e.C1243T	L415F
e.1244T>C	e.T1244C	L415P
e.1246C>T	e.C1246T	Q416X
e.1247_1248CT>AA	e.C1247A/T1248A	L417K
e.1247A>C	e.A1247C	Q416P
e.1250T>C	e.T1250C	L417P
e.1250T>G	e.T1250G	L417R
e.1288T>C	e.T1288C	X430Q
e.18delA	e.18delA	p.P6fs*114
e.26delA	e.26delA	p.H9Lfs*111
e.32delG	e.32delG	p.G11Afs*109
e.33delC	e.33delC	p.G11fs*109
e.34_42del	e.34_42del	p.C12_L14del
e.34_57del	e.34_57del	p.C12_L19del
e.35_47del	e.35_47del	p.C12Ffs*104
e.42_48delTGCGCTT	e.42_48delTGCGCTT	p.L14Sfs*12
e.58_72del	e.58_72del	p.A20_W24del
e.58_83del	e.58_83del	p.A20_G28delfs*2
e.85dupG	e.85dupG	p.A29Gfs*1
e.89delG	e.89delG	p.R30Kfs*89





Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs*12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs*74
c.134_138delTGCACinsGCTCG	c.134_138delTGCACinsGCTCG	L45R/H46S
c.147_148insCCC	c.147_148insCCC	p.49insP
c.147_148insCGC	c.147_148insCGC	p.R49ins
c.154delT	c.154delT	p.C52Afs*68
c.157_160delAACC	c.157_160delAACC	p.C52fs*67
c.162delT	c.162delT	p.L54fs*66
c.172delG	c.172delG	p.E58Kfs*61
c.181_182dupA	c.181_182dupA	p.D61Efs*5
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
c.186delC	c.186delC	p.S62fs*58
c.210insT	c.210insT	p.E71X
c.214delA	c.214delA	p.M72Wfs*47
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs*42
c.259_276del	c.259_276del	p.87_92del
c.267_268dupCT	c.267_268dupCT	p.C90Sfs*31
c.270delC	c.270delC	p.C90X
c.281_286delinsT	c.281_286delinsT	p.C94Ffs*26
c.290delC	c.290delC	p.A97Vfs*22
c.297_298del	c.297_298del	p.Q99fs*22
c.297_300delAAGA	c.297_300delAAGA	p.Q99fs*19
c.305delC	c.305delC	p.S102X
c.317_327del	c.317_327del	p.S102fs*16
c.323_324insCAGA	c.323_324insCAGA	p.D109Rfs*14
c.336del18	c.336del18	p.I13del6aa
c.354_368del	c.354_368del	p.Q119_Y123del
c.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del5
c.358del6	c.358del6	p.I20del2aa/L.I20H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
c.402delT	c.402delT	p.Y134X
c.409delG	c.409delG	p.V137Lfs*27
c.413dupG	c.413dupG	p.G138fs*2
c.421delA	c.421delA	p.T141Pfs*23
c.426dupC	c.426dupC	p.A143Rfs*13
c.428dupC	c.428dupC	p.G144Qfs*12
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457_459del	c.457_459del	p.I53delD
c.477delT	c.477delT	p.F159Lfs*5
c.486_498del	c.486_498del	p.W162Cfs*1
c.512delG	c.512delG	p.G171Vfs*19
c.516insGAC	c.516insGAC	p.I52insD
c.520delT	c.520delT	p.C174Vfs*17
c.560delT	c.560delT	p.M187Sfs*3
c.568delG	c.568delG	p.A190Pfs*1
c.590delG	c.590delG	p.S197Tfs*42
c.606delT	c.606delT	p.C202Wfs*37
c.613_621del	c.613_621del	p.205_207del





Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618 619del	c.618 619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
c.646delT	c.646delT	p.Y216Lfs*23
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
c.650 663dup14	c.650 663dup14	p.Q221fs*23
c.672 673ins37	c.672 673ins37	p.H225Tfs*18
c.674 732del	c.674 732del	p.H225Lfs*5
c.678delG	c.678delG	p.A230Lfs*9
c.700 702del	c.700 702del	p.D234del
c.715 717del	c.715 717del	p.delI239
c.716dupT	c.716dupT	p.I239fs*10
c.718 719del	c.718 719del	p.K240Efs*8
c.719delA	c.719delA	p.K240Rfs*29
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs*27
c.723dupT	c.723dupT	p.I242Yfs*8
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.736 739delinsCAA	c.736 739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.741ins9	c.741ins9	p.247ins3
c.744 745del	c.744 745del	p.F248Lfs*6
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
c.746 747del	c.746 747del	p.N249Tfs*5
c.756delA	c.756delA	p.I253Vfs*14
c.759delT	c.759delT	p.I253Mfs*15
c.760dupG	c.760dupG	p.V254Gfs*1
c.761 762del	c.761 762del	p.V254Gfs*9
c.774 775del	c.774 775del	p.G258fs*5
c.777delA	c.777delA	p.P259fs*9
c.782dupG	c.782dupG	p.G261fs*3
c.802-2 802-3delCA	c.802-2 802-3delCA	DESCONOCIDO
c.803 806delTAGT	c.803 806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12
c.833 845del	c.833 845del	p.W277fs*34
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs*3
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs*20
c.838 849del	c.838 849del	p.Q280 283del
c.841 844delGTAA	c.841 844delGTAA	p.Q280fs*34
c.842 844del	c.842 844del	p.V281AdelT282
c.848 851delAGAT	c.848 851delAGAT	Q283Rfs*33
c.858 863delinsTTGG	c.858 863delinsTTGG	p.W287fs*9
c.863delC	c.863delC	p.A288Vfs*29
c.881delT	c.881delT	p.L294Yfs*22
c.891dupT	c.891dupT	p.N298X
c.892 893insT	c.892 893insT	p.N298Ifs*1
c.893 894insG	c.893 894insG	p.N298Kfs*1
c.902dupG	c.902dupG	p.R301fs*13
c.909 918del	c.909 918del	p.I303Mfs*10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs*11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs*5



Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.931dupC	c.931dupC	p.L311Pfs*4
c.941 961del	c.941 961del	p.D315 Q321del
c.946 954dup	c.946 954dup	p.V316 A318dup
c.946 966del	c.946 966del	p.V316 D322del
c.946delG	c.946delG	p.V316X
c.950 954dupTTGCC	c.950 954dupTTGCC	p.A318fs*31
c.972delG	c.972delG	p.G325Afs*21
c.974dupG	c.974dupG	p.G325fs*7
c.986delA	c.986delA	p.Y329Sfs*18
c.988delC	c.988delC	p.Q330Sfs*17
c.994delA	c.994delA	p.R332Dfs*15
c.994dupA	c.994dupA	p.R332Kfs*5
c.996 999del	c.996 999del	p.R332fs*14
c.997dupC	c.997dupC	p.Q333Pfs*5
c.1011 1029del	c.1011 1029del	p.F337fs*4
c.1017 1020delins24	c.1017 1020delins24	p.V339fs*7
c.1017 1027del	c.1017 1027del	p.V339fs*5
c.1021delG	c.1021delG	p.E341Nfs*6
c.1025delG	c.1025delG	p.R342Hfs*5
c.1028delC	c.1028delC	p.343Lfs*3
c.1029 1030delTC	c.1029 1030delTC	p.P343fs*29
c.1030 1031insT	c.1030 1031insT	p.L344fs*30
c.1033 1034del	c.1033 1034del	p.S345Rfs*28
c.1037delG	c.1037delG	p.G346Afs*1
c.1040dupT	c.1040dupT	p.L347Ffs*27
c.1041dupA	c.1041dupA	p.L347fs*27
c.1042dupG	c.1042dupG	p.A348Gfs*26
c.1043 1044insG	c.1043 1044insG	p.A348fs*26
c.1049delC	c.1049delC	p.A350Vfs*1
c.1055 1056delCT	c.1055 1056delCT	p.A352Dfs*20
c.1055 1057dup	c.1055 1057dup	p.353insT
c.1057 1058del	c.1057 1058del	p.M353Dfs*20
c.1072 1074del	c.1072 1074del	p.358delE
c.1074 1075del	c.1074 1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31
c.1081 1100del	c.1081 1100del	p.G360fs*7
c.1086 1098del	c.1086 1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091 1092del	c.1091 1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096 1100del	c.1096 1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
c.1114 1115insTCCC	c.1114 1115insTCCC	p.G373Pfs*1
c.1122 1125del	c.1122 1125del	p.K374fs*15
c.1123 1175del	c.1123 1175del	p.G375 R392del
c.1124 1129del	c.1124 1129del	G375 V376del
c.1129 1140dup	c.1129 1140dup	A377 P380dup
c.1139delC	c.1139delC	p.380Lfs*10



Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1145_1149del	c.1145_1149del	p.C382Yfs*14
c.1146_1148del	c.1146_1148del	p.383delF
c.1151_1152delinsAT	c.1151_1152delinsAT	p.I384N
c.1156_1157del	c.1156_1157del	p.Q386Afs*10
c.1167dupT	c.1167dupT	p.P389fs*9
c.1168insT	c.1168insT	p.V390fs*9
c.1176_1179del	c.1176_1179del	p.R392Sfs*1
c.1177_1178del	c.1177_1178del	p.K393Afs*4
c.1181_1183dup	c.1181_1183dup	L394_G395insV
c.1181_1192del	c.1181_1192del	p.L394_E398delinsQ
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs*7
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs*2
c.1188delC	c.1188delC	p.F396fs*7
c.1193_1196delAATG	c.1193_1196delAATG	p.E398Gfs*3
c.1201dupT	c.1201dupT	p.S401Ffs*49
c.1202dupC	c.1202dupC	p.R402Kfs*48
c.1208delT	c.1208delT	p.L403X
c.1208ins21	c.1208ins21	DESCONOCIDO
c.1209_1211del	c.1209_1211del	p.A04delR
c.1223delA	c.1223delA	p.N408Ifs*9
c.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
c.1235_1236del	c.1235_1236del	p.T412Sfs*37
c.1277_1278del	c.1277_1278del	p.K426Rfs*23
c.1281_1282insCTTA	c.1281_1282insCTTA	p.L429Ifs*21
c.1284_1287del	c.1284_1287del	p.L428Ffs*23
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	DESCONOCIDO
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	DESCONOCIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	DESCONOCIDO (E66_Y123del; del Exon2)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	DESCONOCIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	DESCONOCIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620ins CG	DESCONOCIDO
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	DESCONOCIDO
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	DESCONOCIDO (del Exon2?)
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	DESCONOCIDO (del Exon3 y 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	DESCONOCIDO (del Exon3 y 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	DESCONOCIDO (del Exon3 y 4?)





Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	DESCONOCIDO (del Exon3 ??)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	DESCONOCIDO (del Exon3?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.10237_11932del/11933_12083i nv/12084_12097del	DESCONOCIDO
g.>5.5kdel A 3'UTR	c.?_?del	DESCONOCIDO (delExon3 3'UTR?)
g.?_?del	c.?_?	DESCONOCIDO (del Exon1 2?)
g.?_?del	c.195-?_547+?del	DESCONOCIDO (del Exon2 3?)
g.?_?del	c.?_?del	DESCONOCIDO (del Exon5 ??)
g.?_?dup	c.?_?dup	DESCONOCIDO (Exon2 4dup?)
IVS1+2T>C	c.194+2T>C	DESCONOCIDO
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	DESCONOCIDO
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	DESCONOCIDO
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	DESCONOCIDO
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	DESCONOCIDO
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.195-2A>G/195-49T>C	DESCONOCIDO
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	DESCONOCIDO
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	DESCONOCIDO
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	DESCONOCIDO
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	DESCONOCIDO
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	DESCONOCIDO
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	DESCONOCIDO
IVS3+1G>T	c.547+1G>T	DESCONOCIDO
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	DESCONOCIDO
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	DESCONOCIDO
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	DESCONOCIDO
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	DESCONOCIDO
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	DESCONOCIDO
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	DESCONOCIDO
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	DESCONOCIDO
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	DESCONOCIDO
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	DESCONOCIDO
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	DESCONOCIDO
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	DESCONOCIDO
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	DESCONOCIDO
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	DESCONOCIDO
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	DESCONOCIDO
IVS4-4A>C	c.640-4A>C	DESCONOCIDO
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	DESCONOCIDO
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	DESCONOCIDO
IVS5+1G>T	c.801+1G>T	DESCONOCIDO
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	DESCONOCIDO



Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	DESCONOCIDO
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	DESCONOCIDO
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	DESCONOCIDO
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	DESCONOCIDO
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	DESCONOCIDO
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	DESCONOCIDO
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	DESCONOCIDO
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	DESCONOCIDO
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	DESCONOCIDO
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	DESCONOCIDO
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.1000-10G>A/1000-22C>T	DESCONOCIDO

NP GAL 0719

No se han probado todas las mutaciones.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N60

El inserto y la información para prescribir deben presentarse junto con la solicitud del registro sanitario ajustados al presente concepto.

El plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Así mismo, la Sala no 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 migalastat es un análogo estructural de miglustat, lo anterior de acuerdo a lo establecido en el numeral b del Artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

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





**3.1.1.6 LOKELMA® 5 g
LOKELMA® 10 g**

Expediente : 20152627
Radicado : 20181210408
Fecha : 12/10/2018
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada sachets contiene 5 g de Ciclosilicato de sodio y zirconio
Cada sachets contiene 10 g de Ciclosilicato de sodio y zirconio

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Lokelma® está indicado para el tratamiento de hiperkalemia en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

- Descontinuar y reevaluar en pacientes con niveles de potasio sérico < 3.0 mmol/L
- Monitorear el potasio sérico cuando esté clínicamente indicado, por ejemplo, si se realizan cambios a medicamentos que afecten los niveles de potasio sérico.
- Se puede observar hipokalemia. Si es necesario se debe titular la dosis de Lokelma® para prevenir hipokalemia moderada a severa.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Estudios clínicos

Se evaluó la seguridad de Lokelma en estudios clínicos para la reducción de la hiperkalemia, incluyendo a más de 1.500 pacientes.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia estuvo constituida por eventos relacionados con edema. que fueron reportados por 5.7% Lokelma pacientes; 1.7, 2.7, 5.2, y 14.3% de los pacientes aleatorizados a placebo, Lokelma 5 g, 10 g, o 15 g una vez al día hasta un mes, respectivamente. Cincuenta y tres por ciento fue manejado iniciando una dosis de diurético; los restantes no requirieron tratamiento.



En estudios clínicos, el 4,1% de pacientes tratados con Lokelma desarrolló hipokalemia, con un valor de potasio sérico menor de 3,5 mmol/L, que fue resuelto con ajuste o discontinuación de la dosis de Lokelma.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se usaron los siguientes códigos para denotar la frecuencia de las reacciones medicamentosas adversas: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Lista de reacciones adversas en estudios clínicos

Clase de sistema orgánico y frecuencia	Frecuente
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipokalemia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eventos relacionados con edema ^{a,b}

^a Incluye sobrecarga de líquidos, retención de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema, edema periférico, inflamación periférica.

^b Reacción adversa solo en la fase de mantenimiento.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efecto de otros productos medicinales sobre Lokelma

Dado que Lokelma no es absorbido o metabolizado por el cuerpo, no se esperan efectos de otros productos medicinales sobre la acción farmacológica de Lokelma.

Efecto de Lokelma sobre otros productos medicinales

Dado que Lokelma no es absorbido o metabolizado por el cuerpo y no se enlaza significativamente a otros productos medicinales, los efectos sobre otros productos medicinales son limitados. En un estudio clínico de interacción medicamentosa, conducido en sujetos sanos, la coadministración de Lokelma con amlodipino, dabigatran, clopidogrel, atorvastatina, furosemida, glipzida, warfarina, losartán, o levotiroxina no produjo interacciones medicamentosas clínicamente representativas. No se requieren ajustes de la dosis o separación de la hora de dosificación para estos fármacos.



Lokelma puede aumentar transitoriamente el pH gástrico absorbiendo iones de hidrógeno que pueden conducir a cambios en la solubilidad y cinética de absorción de medicamentos coadministrados, con biodisponibilidad pH-dependiente. Por lo tanto, Lokelma se debe administrar al menos 2 horas antes o 2 horas después de medicamentos orales con biodisponibilidad clínicamente significativa dependiente del pH gástrico.

A continuación, se enumeran ejemplos de medicamentos que se deben tomar 2 horas antes o después de Lokelma para evitar posible interacción medicamentosa por pH gástrico elevado:

Clase de medicamento	Medicamentos
Antimicóticos azólicos	Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol
Medicamentos anti-VIH	Atazanavir, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Raltegravir, Ledipasvir, Rilpivirina
Inhibidores de tirosina quinasa	Erlotinib, Dasatinib, Nilotinib

Lokelma se puede coadministrar sin espaciar las horas de dosificación, con medicamentos orales que no muestren biodisponibilidad pH-dependiente.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

Uso en adultos

Fase de corrección del tratamiento de la hiperkalemia

Para los pacientes cuyo nivel de potasio sérico es >5.0 milimoles por litro (mmol/L) la dosis inicial recomendada de Lokelma es 10 g, administrado tres veces al día (TID) vía oral en forma de suspensión en agua, para lograr normokalemia (niveles de potasio normales entre 3,5 y 5,0 mmol/L). Característicamente, la normokalemia se alcanza dentro de 24 a 48 horas. Si el potasio sérico medido todavía es superior a 5,0 mmol/L al final de 48 horas, se puede administrar una dosis adicional (24 horas) de 10 g tres veces al día, previamente al inicio de la dosis de mantenimiento. Si no se



alcanza normokalemia al final del día 3, se debe considerar la posibilidad de otros abordajes de tratamiento.

Fase de tratamiento de mantenimiento de la hiperkalemia

Para un tratamiento de mantenimiento continuado, se debe establecer la dosis mínima efectiva para prevenir la recurrencia de hiperkalemia. Se recomienda una dosis de 5 g una vez al día, con posible titulación ascendente hasta 10 g una vez al día, o descendente hasta 5 g una vez cada segundo día, según necesidad, para mantener un nivel normal de potasio. No se debe usar más de 10 g una vez al día para terapia de mantenimiento.

Método de administración

Para uso oral.

Se debe enseñar a los pacientes que deben vaciar la totalidad del contenido del sachet en un vaso que contenga aproximadamente 45 ml de agua. Agitar bien y beber mientras el polvo, que no se disuelve, esté todavía en suspensión. La solución no tiene sabor y su aspecto es el de un líquido turbio. Si el polvo se sedimenta en el agua, se debe agitar nuevamente. Se deben asegurar de tomar la totalidad del producto.

Lokelma se puede tomar con o sin alimento.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis, se le debe indicar que tome la siguiente dosis usual a la hora normal.

Poblaciones especiales

Pacientes con daño renal o daño hepático

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con daño renal o hepático.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de la dosis para los ancianos.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lokelma en pacientes pediátricos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica



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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para paciente: Fuente: Doc ID-003927828 Versión 1.0. Basado en: CPIL 20 Junio 2018.
- Información para prescribir clave 1-2018. Fecha de preparación de la versión: Octubre 2018
- Inserto Profesional: Fuente: Doc ID-003927820 Versión 1.0. Basado en: CDS 29 Marzo 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar el no uso de comparador activo dado que existen alternativas disponibles.

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo ciclosilicato de sodio y zirconio puesto que la molécula es suficientemente conocida.

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

3.1.1.7 METOPIRONE

Expediente : 20152673
Radicado : 20181211138
Fecha : 12/10/2018
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S

Composición:
Cada cápsula de Metopirone contiene 250mg de Metirapona.

Forma farmacéutica:
Cápsulas blandas





Indicaciones:

- ☐ Como prueba diagnóstica para la insuficiencia de ACTH y en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH-dependiente.
- ☐ Para el manejo de pacientes con síndrome de Cushing endógeno.

Contraindicaciones:

- ☐ Insuficiencia adrenocortical primaria diagnosticada.
- ☐ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Aplicaciones diagnósticas

La prueba diagnóstica con metirapona debe estar restringida a centros hospitalarios de referencia.

Pacientes con capacidad secretora suprarrenal reducida e hipopituitarismo grave
Deberá demostrarse la capacidad de la corteza suprarrenal para responder a la ACTH exógena antes de emplear Metopirone como prueba, ya que Metopirone puede inducir insuficiencia suprarrenal aguda en pacientes con una capacidad secretora suprarrenal reducida y en pacientes con insuficiencia hipofisaria global. La prueba deberá realizarse en el hospital con monitorización estrecha, en caso de sospecha de insuficiencia adrenocortical.

Función hepática reducida

Los pacientes con cirrosis hepática a menudo muestran una respuesta retrasada a Metopirone, ya que el daño hepático demora la semivida de eliminación plasmática del cortisol.

Pacientes con hipotiroidismo o que toman fármacos que afectan el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal

En los casos de hipoactividad tiroidea, puede que los niveles de esteroides urinarios se eleven muy lentamente, o no se eleven en absoluto, en respuesta a Metopirone. Antes de hacer la prueba con Metopirone, se debe suspender la administración de fármacos que afecten la función hipofisaria o adrenocortical (ver sección 4.5). Si la función adrenocortical o de la hipófisis anterior está comprometida más severamente que lo que indican los resultados de la prueba, Metopirone puede desencadenar una insuficiencia adrenocortical transitoria. Esta situación puede corregirse rápidamente mediante la administración de dosis adecuadas de corticosteroides.



Uso terapéutico

Supervisión

El medicamento solo debe ser utilizado bajo la supervisión de especialistas que dispongan de las instalaciones adecuadas para la monitorización de las respuestas clínicas y bioquímicas. El tratamiento con Metopirone induce una disminución rápida en los niveles de cortisol en circulación, y podría provocar hipocortisolismo/hipoadrenalismo. En consecuencia, es necesario monitorizar e informar a los pacientes con respecto a los signos y síntomas asociados con el hipocortisolismo (por ejemplo, debilidad, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiperpotasemia, hiponatremia, hipoglucemia). En caso de hipocortisolismo documentado, puede ser necesario recurrir temporalmente a una terapia de sustitución de esteroides (glucocorticoides) exógenos y/o a la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Metopirone.

Métodos de medición de esteroides

Se recomienda un ensayo sin reactividad cruzada con precursores esteroides, como un inmunoensayo específico o un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS), para medir los niveles de cortisol plasmático/sérico y urinario, a fin de permitir un ajuste preciso de la dosis de metirapona.

Pacientes con síndrome de Cushing ectópico

Los pacientes con síndrome de Cushing ectópico presentan riesgo de infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, durante el tratamiento con Metopirone. En esta población puede considerarse un tratamiento profiláctico apropiado.

Hipertensión

El tratamiento a largo plazo con Metopirone puede provocar hipertensión como resultado de la secreción excesiva de desoxicorticosterona.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de metirapona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

No se recomienda utilizar Metopirone durante el embarazo como prueba diagnóstica ni para el manejo del síndrome de Cushing endógeno a menos que sea claramente necesario (en este caso, se deberá monitorizar la presión arterial y manejar la hipertensión en forma adecuada), ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.



Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de metirapona en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Metopirone.

Fertilidad

El efecto de la metirapona sobre la fertilidad humana no ha sido investigado en estudios clínicos. En animales, se ha observado que la metirapona provoca efectos adversos sobre la espermatogénesis y el desarrollo folicular ovárico; no obstante, no se han llevado a cabo estudios formales de fertilidad.

Excipientes

Metopirone puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene etil parahidroxibenzoato sódico y propil parahidroxibenzoato sódico.

Reacciones adversas:

Los datos de seguridad derivan de informes espontáneos y de la literatura publicada. Las reacciones farmacológicas adversas (Tabla 1) se enumeran conforme a la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA, utilizando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$), de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia	SOC / Término preferido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
De frecuencia no conocida:	Insuficiencia de médula ósea
Trastornos endocrinos	
Raros:	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, sedación, cefalea
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión
De frecuencia no conocida:	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos
Raros:	Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Raros:	Hirsutismo, dermatitis alérgica



De frecuencia no conocida:	Alopecia
----------------------------	----------

Interacciones:

El potencial de interacciones de la metirapona es parcialmente desconocido, y en consecuencia se aconseja precaución al iniciar y al suspender el tratamiento con otros medicamentos. Si se observan cambios en el efecto y/o el perfil de seguridad de la metirapona o del fármaco concomitante, se deberán tomar las medidas adecuadas.

Interacciones observadas

En relación con el uso como método diagnóstico: Los anticonvulsivos (por ejemplo, fenitoína, barbitúricos), los antidepresivos y neurolépticos (por ejemplo, amitriptilina, clorpromazina, alprazolam), las hormonas que afectan el eje hipotalámico-hipofisario, los corticosteroides, los agentes antitiroideos y la ciproheptadina pueden influir en los resultados de la prueba con Metopirone.

Si no es posible suspender la administración de estos fármacos, deberá revisarse la necesidad de llevar a cabo dicha prueba con Metopirone.

Interacciones previstas

Metopirone puede potenciar la toxicidad del paracetamol (acetaminofen) en humanos.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:**Aplicaciones diagnósticas****(i) Prueba corta con una sola dosis – Diagnóstico de la insuficiencia de ACTH**

Esta prueba puede llevarse a cabo de forma ambulatoria. En ella se determinan los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y/o ACTH tras una única dosis de Metopirone. Al paciente se le administran 30 mg/kg (máximo 3 g de Metopirone) a medianoche, con yogur o leche para minimizar las náuseas y los vómitos.

Población pediátrica

En niños se recomienda la misma dosis que en adultos.

La muestra de sangre para el análisis se extrae por la mañana temprano (7:30 - 8:00 horas). El plasma deberá congelarse lo más pronto posible. Al paciente se le administra entonces una dosis profiláctica de 50 mg de acetato de cortisona.



Evaluación:

Los valores normales dependerán del método utilizado para determinar los niveles de ACTH y 11-desoxicortisol. Una reserva intacta de ACTH por lo general se indica por un aumento en el nivel plasmático de ACTH a 44 pmol/l (200 ng/l) como mínimo, o por un aumento en el nivel de 11-desoxicortisol a más de 0,2 μ mol/l (70 μ g/l). Los pacientes con una presunta insuficiencia adrenocortical deberán ser hospitalizados la noche anterior como medida de precaución.

(ii) Prueba con dosis múltiples – Diagnóstico de la insuficiencia de ACTH y diagnóstico diferencial de la hiperactividad adrenocortical en el síndrome de Cushing

El paciente deberá ser hospitalizado. En este estudio se miden los niveles de esteroides urinarios. El primer día se determinan los valores basales para las 24 horas precedentes al estudio. El segundo día se administran 500-750 mg de Metopirone cada 4 horas, durante 24 horas, lo que hace una dosis total de 3,0-4,5 g. El efecto se evalúa en dos muestras consecutivas de orina de 24 horas. El efecto máximo de Metopirone sobre los valores de esteroides urinarios deberá alcanzarse dentro de las 24 horas posteriores.

Población pediátrica

La recomendación para la administración pediátrica se basa en datos limitados. En niños, la dosis deberá ser de 15 mg/kg de peso corporal, con una dosis mínima de 250 mg cada 4 horas, por 6 dosis.

Se recomienda que los pacientes tomen las cápsulas con leche o después de las comidas, a fin de minimizar las náuseas y los vómitos.

Evaluación:

Deficiencia de ACTH:

Si la hipófisis funciona normalmente, Metopirone provoca un marcado incremento en los valores de 17-hidroxycorticosteroides (17-OHCS) o esteroides 17-cetogénicos (17-KGS) en la orina (a un mínimo de dos veces los niveles basales). La falta de respuesta indica insuficiencia adrenocortical secundaria.

Síndrome de Cushing:

Un aumento excesivo en los valores de 17-OHCS o 17-KGS en la orina tras la administración de Metopirone indica una superproducción de ACTH que ha provocado hiperplasia adrenocortical (Síndrome de Cushing). Dicho incremento puede considerarse una indicación de que no hay un tumor adrenocortical produciendo cortisol en forma autónoma.



Uso terapéutico

Adultos

Para el manejo del síndrome de Cushing, la dosis inicial de metirapona puede variar de 250 a 1000 mg/día, dependiendo de la severidad del hipercortisolismo y la causa del síndrome de Cushing.

La administración de metirapona puede iniciarse en dosis de 750 mg/día. Para pacientes con síndrome de Cushing grave, las dosis de iniciación pueden ser mayores, hasta 1500 mg/día. Pueden utilizarse dosis iniciales menores en los casos de enfermedad de Cushing leve, o adenoma o hiperplasia suprarrenal. La dosis de metirapona deberá ajustarse en forma individual, para satisfacer los requisitos del paciente y en función de la tolerabilidad.

La dosis habitual de mantenimiento varía entre 500 y 6000 mg/día. La dosis deberá administrarse en tres o cuatro dosis divididas.

La dosis diaria deberá ajustarse transcurridos unos días, con miras a disminuir los niveles plasmáticos/séricos medios de cortisol y/o los niveles urinarios de cortisol libre en 24 horas a un valor normal objetivo, o hasta alcanzar la dosis máxima tolerada de metirapona. Los niveles plasmáticos/séricos medios de cortisol pueden calcularse a partir del promedio de 5 a 6 muestras plasmáticas/séricas obtenidas a lo largo de un día, o a partir de los niveles de cortisol obtenidos inmediatamente antes de la dosis matinal. Es necesario monitorizar una vez por semana los niveles plasmáticos/séricos de cortisol y/o los niveles urinarios de cortisol libre de 24 horas, para permitir ajustes adicionales de la dosis en caso de ser necesarios. El periodo de ajuste de la dosis habitualmente es de 1 a 4 semanas. Cuando los niveles de cortisol se acercan a los valores óptimos, son suficientes periodos más prolongados (por lo general una vez por mes o cada dos meses) para la monitorización.

Puede agregarse una terapia de sustitución fisiológica de corticosteroides al bloqueo completo de cortisol con metirapona (régimen de bloqueo y reemplazo). Esto puede iniciarse una vez que el nivel sérico o urinario de cortisol está en el rango normal y se aumentan las dosis de metirapona para alcanzar la supresión completa de la secreción de cortisol. En caso de un rápido escalamiento de la dosis o en pacientes con síndrome de Cushing cíclico, es posible añadir una terapia de sustitución fisiológica de corticosteroides.

Poblaciones especiales

Población pediátrica



La recomendación para la administración pediátrica se basa en datos limitados. Los informes de casos han indicado que no existe una recomendación de dosis específica para el uso pediátrico en el tratamiento del síndrome de Cushing. La dosis deberá ajustarse en forma individual en función de los niveles de cortisol y de la tolerabilidad.

Población de edad avanzada

Dosis igual a la de adultos. Son escasos los datos disponibles sobre el uso de metirapona en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad). La evidencia clínica indica que no se requieren recomendaciones especiales de dosis y administración en ninguna de las indicaciones.

Forma de administración

Las cápsulas deben tomarse con leche o después de las comidas a fin de minimizar las náuseas y los vómitos, que pueden provocar una absorción deficiente.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181211138
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181211138

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

Composición:

Cada cápsula de Metopirone contiene 250mg de Metirapona.

Forma farmacéutica:

Cápsulas blandas

Indicaciones:



- ☐ **Alternativo** como prueba diagnóstica para la insuficiencia de ACTH y en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH-dependiente.
- ☐ **Alternativo** para el manejo de pacientes con síndrome de Cushing endógeno.

Contraindicaciones:

- ☐ **Insuficiencia adrenocortical primaria diagnosticada.**
- ☐ **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

Precauciones y advertencias:

Aplicaciones diagnósticas

La prueba diagnóstica con metirapona debe estar restringida a centros hospitalarios de referencia.

Pacientes con capacidad secretora suprarrenal reducida e hipopituitarismo grave

Deberá demostrarse la capacidad de la corteza suprarrenal para responder a la ACTH exógena antes de emplear Metopirone como prueba, ya que Metopirone puede inducir insuficiencia suprarrenal aguda en pacientes con una capacidad secretora suprarrenal reducida y en pacientes con insuficiencia hipofisaria global. La prueba deberá realizarse en el hospital con monitorización estrecha, en caso de sospecha de insuficiencia adrenocortical.

Función hepática reducida

Los pacientes con cirrosis hepática a menudo muestran una respuesta retrasada a Metopirone, ya que el daño hepático demora la semivida de eliminación plasmática del cortisol.

Pacientes con hipotiroidismo o que toman fármacos que afectan el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal

En los casos de hipoactividad tiroidea, puede que los niveles de esteroides urinarios se eleven muy lentamente, o no se eleven en absoluto, en respuesta a Metopirone. Antes de hacer la prueba con Metopirone, se debe suspender la administración de fármacos que afecten la función hipofisaria o adrenocortical. Si la función adrenocortical o de la hipófisis anterior está comprometida más severamente que lo que indican los resultados de la prueba, Metopirone puede desencadenar una insuficiencia adrenocortical transitoria. Esta situación puede



corregirse rápidamente mediante la administración de dosis adecuadas de corticosteroides.

Uso terapéutico

Supervisión

El medicamento solo debe ser utilizado bajo la supervisión de especialistas que dispongan de las instalaciones adecuadas para la monitorización de las respuestas clínicas y bioquímicas. El tratamiento con Metopirone induce una disminución rápida en los niveles de cortisol en circulación, y podría provocar hipocortisolismo/hipoadrenalismo. En consecuencia, es necesario monitorizar e informar a los pacientes con respecto a los signos y síntomas asociados con el hipocortisolismo (por ejemplo, debilidad, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiperpotasemia, hiponatremia, hipoglucemia). En caso de hipocortisolismo documentado, puede ser necesario recurrir temporalmente a una terapia de sustitución de esteroides (glucocorticoides) exógenos y/o a la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Metopirone.

Métodos de medición de esteroides

Se recomienda un ensayo sin reactividad cruzada con precursores esteroides, como un inmunoensayo específico o un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS), para medir los niveles de cortisol plasmático/sérico y urinario, a fin de permitir un ajuste preciso de la dosis de metirapona.

Pacientes con síndrome de Cushing ectópico

Los pacientes con síndrome de Cushing ectópico presentan riesgo de infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, durante el tratamiento con Metopirone. En esta población puede considerarse un tratamiento profiláctico apropiado.

Hipertensión

El tratamiento a largo plazo con Metopirone puede provocar hipertensión como resultado de la secreción excesiva de desoxicorticosterona.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de metirapona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.



No se recomienda utilizar Metopirone durante el embarazo como prueba diagnóstica ni para el manejo del síndrome de Cushing endógeno a menos que sea claramente necesario (en este caso, se deberá monitorizar la presión arterial y manejar la hipertensión en forma adecuada), ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de metirapona en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Metopirone.

Fertilidad

El efecto de la metirapona sobre la fertilidad humana no ha sido investigado en estudios clínicos. En animales, se ha observado que la metirapona provoca efectos adversos sobre la espermatogénesis y el desarrollo folicular ovárico; no obstante, no se han llevado a cabo estudios formales de fertilidad.

Excipientes

Metopirone puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene etil parahidroxibenzoato sódico y propil parahidroxibenzoato sódico.

Reacciones adversas:

Los datos de seguridad derivan de informes espontáneos y de la literatura publicada. Las reacciones farmacológicas adversas (Tabla 1) se enumeran conforme a la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA, utilizando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$), de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia	SOC / Término preferido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
De frecuencia no conocida:	Insuficiencia de médula ósea
Trastornos endocrinos	
Raros:	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, sedación, cefalea
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión

De frecuencia no conocida:	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos
Raros:	Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Raros:	Hirsutismo, dermatitis alérgica
De frecuencia no conocida:	Alopecia

Interacciones:

El potencial de interacciones de la metirapona es parcialmente desconocido, y en consecuencia se aconseja precaución al iniciar y al suspender el tratamiento con otros medicamentos. Si se observan cambios en el efecto y/o el perfil de seguridad de la metirapona o del fármaco concomitante, se deberán tomar las medidas adecuadas.

Interacciones observadas

En relación con el uso como método diagnóstico: Los anticonvulsivos (por ejemplo, fenitoína, barbitúricos), los antidepresivos y neurolépticos (por ejemplo, amitriptilina, clorpromazina, alprazolam), las hormonas que afectan el eje hipotalámico-hipofisario, los corticosteroides, los agentes antitiroideos y la ciproheptadina pueden influir en los resultados de la prueba con Metopirone.

Si no es posible suspender la administración de estos fármacos, deberá revisarse la necesidad de llevar a cabo dicha prueba con Metopirone.

Interacciones previstas

Metopirone puede potenciar la toxicidad del paracetamol (acetaminofen) en humanos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Aplicaciones diagnósticas

(i) Prueba corta con una sola dosis – Diagnóstico de la insuficiencia de ACTH
Esta prueba puede llevarse a cabo de forma ambulatoria. En ella se determinan los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y/o ACTH tras una única dosis de Metopirone. Al paciente se le administran 30 mg/kg (máximo 3 g de Metopirone) a medianoche, con yogur o leche para minimizar las náuseas y los vómitos.



Población pediátrica

En niños se recomienda la misma dosis que en adultos.

La muestra de sangre para el análisis se extrae por la mañana temprano (7:30 - 8:00 horas). El plasma deberá congelarse lo más pronto posible. Al paciente se le administra entonces una dosis profiláctica de 50 mg de acetato de cortisona.

Evaluación:

Los valores normales dependerán del método utilizado para determinar los niveles de ACTH y 11-desoxicortisol. Una reserva intacta de ACTH por lo general se indica por un aumento en el nivel plasmático de ACTH a 44 pmol/l (200 ng/l) como mínimo, o por un aumento en el nivel de 11-desoxicortisol a más de 0,2 μ mol/l (70 μ g/l). Los pacientes con una presunta insuficiencia adrenocortical deberán ser hospitalizados la noche anterior como medida de precaución.

(ii) Prueba con dosis múltiples – Diagnóstico de la insuficiencia de ACTH y diagnóstico diferencial de la hiperactividad adrenocortical en el síndrome de Cushing

El paciente deberá ser hospitalizado. En este estudio se miden los niveles de esteroides urinarios. El primer día se determinan los valores basales para las 24 horas precedentes al estudio. El segundo día se administran 500-750 mg de Metopirone cada 4 horas, durante 24 horas, lo que hace una dosis total de 3,0-4,5 g. El efecto se evalúa en dos muestras consecutivas de orina de 24 horas. El efecto máximo de Metopirone sobre los valores de esteroides urinarios deberá alcanzarse dentro de las 24 horas posteriores.

Población pediátrica

La recomendación para la administración pediátrica se basa en datos limitados. En niños, la dosis deberá ser de 15 mg/kg de peso corporal, con una dosis mínima de 250 mg cada 4 horas, por 6 dosis.

Se recomienda que los pacientes tomen las cápsulas con leche o después de las comidas, a fin de minimizar las náuseas y los vómitos.

Evaluación:

Deficiencia de ACTH:

Si la hipófisis funciona normalmente, Metopirone provoca un marcado incremento en los valores de 17-hidroxycorticosteroides (17-OHCS) o esteroides



17-cetogénicos (17-KGS) en la orina (a un mínimo de dos veces los niveles basales). La falta de respuesta indica insuficiencia adrenocortical secundaria.

Síndrome de Cushing:

Un aumento excesivo en los valores de 17-OHCS o 17-KGS en la orina tras la administración de Metopirone indica una superproducción de ACTH que ha provocado hiperplasia adrenocortical (Síndrome de Cushing). Dicho incremento puede considerarse una indicación de que no hay un tumor adrenocortical produciendo cortisol en forma autónoma.

Uso terapéutico

Adultos

Para el manejo del síndrome de Cushing, la dosis inicial de metirapona puede variar de 250 a 1000 mg/día, dependiendo de la severidad del hipercortisolismo y la causa del síndrome de Cushing.

La administración de metirapona puede iniciarse en dosis de 750 mg/día. Para pacientes con síndrome de Cushing grave, las dosis de iniciación pueden ser mayores, hasta 1500 mg/día. Pueden utilizarse dosis iniciales menores en los casos de enfermedad de Cushing leve, o adenoma o hiperplasia suprarrenal. La dosis de metirapona deberá ajustarse en forma individual, para satisfacer los requisitos del paciente y en función de la tolerabilidad.

La dosis habitual de mantenimiento varía entre 500 y 6000 mg/día. La dosis deberá administrarse en tres o cuatro dosis divididas.

La dosis diaria deberá ajustarse transcurridos unos días, con miras a disminuir los niveles plasmáticos/séricos medios de cortisol y/o los niveles urinarios de cortisol libre en 24 horas a un valor normal objetivo, o hasta alcanzar la dosis máxima tolerada de metirapona. Los niveles plasmáticos/séricos medios de cortisol pueden calcularse a partir del promedio de 5 a 6 muestras plasmáticas/séricas obtenidas a lo largo de un día, o a partir de los niveles de cortisol obtenidos inmediatamente antes de la dosis matinal. Es necesario monitorizar una vez por semana los niveles plasmáticos/séricos de cortisol y/o los niveles urinarios de cortisol libre de 24 horas, para permitir ajustes adicionales de la dosis en caso de ser necesarios. El periodo de ajuste de la dosis habitualmente es de 1 a 4 semanas. Cuando los niveles de cortisol se acercan a los valores óptimos, son suficientes periodos más prolongados (por lo general una vez por mes o cada dos meses) para la monitorización.





Puede agregarse una terapia de sustitución fisiológica de corticosteroides al bloqueo completo de cortisol con metirapona (régimen de bloqueo y reemplazo). Esto puede iniciarse una vez que el nivel sérico o urinario de cortisol está en el rango normal y se aumentan las dosis de metirapona para alcanzar la supresión completa de la secreción de cortisol. En caso de un rápido escalamiento de la dosis o en pacientes con síndrome de Cushing cíclico, es posible añadir una terapia de sustitución fisiológica de corticosteroides.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La recomendación para la administración pediátrica se basa en datos limitados. Los informes de casos han indicado que no existe una recomendación de dosis específica para el uso pediátrico en el tratamiento del síndrome de Cushing. La dosis deberá ajustarse en forma individual en función de los niveles de cortisol y de la tolerabilidad.

Población de edad avanzada

Dosis igual a la de adultos. Son escasos los datos disponibles sobre el uso de metirapona en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad). La evidencia clínica indica que no se requieren recomendaciones especiales de dosis y administración en ninguna de las indicaciones.

Forma de administración

Las cápsulas deben tomarse con leche o después de las comidas a fin de minimizar las náuseas y los vómitos, que pueden provocar una absorción deficiente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.2.3.0.N10-1.2.0.0.N20

El inserto y la información para prescribir deben presentarse junto con la solicitud de registro sanitario ajustándose al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la





periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.8 HALAVEN

Expediente : 20147815
Radicado : 20181139481 / 20181189414 / 20181210663 / 20181189414
Fecha : 12/10/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada mL contiene mesilato de eribulina equivalente a 0,44 mg de eribulina.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Halaven está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.

Halaven está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejido blando (STB) inoperable que han recibido quimioterapia previa debido a una enfermedad localmente avanzada o metastásica. Su eficacia y seguridad se han establecido principalmente en pacientes con leiomiomasarcoma y liposarcoma.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Lactancia

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hematología



La mielosupresión depende de la dosis y principalmente se manifiesta como neutropenia. Deben controlarse los recuentos de sangre completa en todos los pacientes antes de cada dosis de eribulina. El tratamiento con eribulina deberá iniciarse únicamente en pacientes con valores de RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $> 100 \times 10^9/l$.

Se presentó neutropenia febril en $< 5\%$ de los pacientes tratados con eribulina. Los pacientes que muestren signos de neutropenia febril, neutropenia grave o trombocitopenia deben tratarse de acuerdo con las recomendaciones de posología y forma de administración.

Los pacientes con alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) $> 3 \times$ el límite superior de la normalidad (LSN) presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque séptico.

La neutropenia grave puede tratarse con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes.

Neuropatía periférica

Los pacientes deben estar estrechamente controlados por si presentan signos de neuropatía motora y sensorial periférica. El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere un retraso o una reducción de la dosis.

En los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con neuropatía preexistente superior a grado 2. Sin embargo, los pacientes con neuropatía preexistente de grado 1 o 2 no presentaron más probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

Prolongación QT

En un ensayo no controlado, abierto, de ECG en 26 pacientes, se observó prolongación QT en el día 8, independiente de la concentración de eribulina, sin que se observase prolongación QT en el día 1. Se recomienda una monitorización del



ECG si se comienza el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o tratamiento concomitante con medicamentos de los que se conoce que prolongan el intervalo QT, incluidos antiarrítmicos de clase Ia y III, y anormalidades electrolíticas. Deberá corregirse la hipocaliemia o hipomagnesemia antes de comenzar el tratamiento con Halaven y monitorizarse estos electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Deberá evitarse el tratamiento con eribulina en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

Excipientes

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación con HALAVEN son supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia con infecciones asociadas. También se ha notificado neuropatía periférica o empeoramiento de la neuropatía periférica ya existente. Las reacciones adversas notificadas incluyen toxicidades gastrointestinales, manifestadas como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen fatiga, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas, septicemia y síndrome de dolor musculoesquelético.

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique otra cosa, la tabla muestra las incidencias de las reacciones adversas observadas en pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas que recibieron la dosis recomendada en los estudios de fase II y fase III.

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 frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia. Se muestran las reacciones con la frecuencia total real y con la frecuencia de grado 3 o 4 cuando se produjeron reacciones de grado 3 o 4.





Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas-todos los grados			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías urinarias (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Neumonía (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Candidiasis bucal Herpes bucal Infección de las vías respiratorias altas Nasofaringitis Rinitis Herpes zóster	Septicemia (0,5 %) (G3/4: 0,4 %) ^a Septicemia neutropénica (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Choque séptico (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leucopenia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Linfocitopenia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Neutropenia febril (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombocitopenia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Coagulación intravascular diseminada ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hipopotasiemia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hipomagnesemia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Deshidratación (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d Hiperglucemia Hipofosfatemia Hipocalcemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ^c (35,9 %)	Disgeusia Mareos (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d		



	(G3/4: 7,3 %) Cefalea (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Hipoestesia Letargo Neurotoxicidad		
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Conjuntivitis		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Acúfenos		
Trastornos cardíacos		Taquicardia		
Trastornos vasculares		Sofocos Embolia pulmonar (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Trombosis venosa profunda	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (15,2 %) ^a (G3/4: 3,5 %) ^a Tos (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Dolor orofaríngeo Epistaxis Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) ^d Estreñimiento (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) ^d Diarrea (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Vómitos (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Dolor abdominal Estomatitis (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Sequedad de boca Dispepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) ^d Enfermedad por reflujo gastroesofágico Distensión abdominal	Úlceras bucales Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de aspartato aminotransferasa (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) ^d Aumento de alanina aminotransferasa (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) ^d	Hepatotoxicidad (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	



		Aumento de gammaglutamil-transferasa (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Hiperbilirrubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Exantema (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Prurito (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Trastorno de las uñas Sudoración nocturna Sequedad de piel Eritema Hiperhidrosis Eritrodisestesia palmoplantar (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) ^d	Angioedema	**Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia y mialgia (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Dolor de espalda (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) ^d Dolor en las extremidades (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Dolor óseo (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) ^d Espasmos musculares (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Hematuria Proteinuria Fallo renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga/astenia (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) ^d Pirexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Inflamación de las mucosas (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Edema periférico Dolor Escalofríos Dolor torácico Enfermedad seudogripal		



Exploraciones complementarias	Reducción de peso (11,4 %) (G3/4: 0,4 %)d			
-------------------------------	---	--	--	--

a Incluye acontecimientos de grado 5

b De notificaciones espontáneas

c Incluye términos preferentes de neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, polineuropatía, parestesia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensorial motora periférica y polineuropatía desmielinizante

d Ningún acontecimiento de grado 4

* Raras

** Frecuencia no conocida

En general, los perfiles de seguridad observados en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas fueron similares.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa; el tiempo medio hasta el nivel más bajo fue de 13 días y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia severa ($<0,5 \times 10^9/l$) fue de 8 días.

Los recuentos de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$ que duraron más de 7 días ocurrieron en el 13 % de los pacientes con cáncer de mama tratados con eribulina en el estudio EMBRACE.

La neutropenia se notificó como acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AAET) en 151/404 pacientes (37,4 % para todos los grados) de la población con sarcoma, frente a 902/1559 pacientes (57,9 % para todos los grados) de la población con cáncer de mama. Las frecuencias combinadas de AAET y de anomalías analíticas en el recuento de neutrófilos agrupados en ambos grupos fueron de 307/404 (76,0 %) y 1314/1559 (84,3 %), respectivamente. La duración media del tratamiento fue de 12,0 semanas para los pacientes con sarcoma y de 15,9 semanas para los pacientes con cáncer de mama.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque séptico. De los 1963 pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas tratados con eribulina a la dosis recomendada en los ensayos clínicos, ocurrió un acontecimiento mortal de septicemia neutropénica (0,1 %) y otro de neutropenia febril (0,1 %). Además, ocurrieron 3 acontecimientos mortales de septicemia (0,2 %) y uno de choque séptico (0,1 %). La neutropenia grave puede tratarse con G-CSF o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes. El 18 % y el 13 % de los pacientes tratados con eribulina



recibieron G-CSF en los dos estudios de fase III sobre cáncer de mama (estudios 305 y 301, respectivamente). En el estudio de fase III sobre sarcoma (estudio 309), un 26 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF.

La neutropenia dio lugar a la suspensión del tratamiento en <1 % de los pacientes que recibieron eribulina.

Coagulación intravascular diseminada

Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada asociados generalmente a neutropenia y/o sepsis.

Neuropatía periférica

Entre los 1559 pacientes con cáncer de mama, la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con eribulina fue la neuropatía periférica (3,4 %). La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 12,6 semanas (después de 4 ciclos). De los 404 pacientes con sarcoma, 2 pacientes abandonaron el tratamiento con eribulina debido a la aparición de neuropatía periférica. La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 18,4 semanas.

El desarrollo de neuropatía periférica de grado 3 o 4 se produjo en el 7,4 % de los pacientes con cáncer de mama y en el 3,5 % de los pacientes con sarcoma. En los ensayos clínicos, los pacientes con neuropatía preexistente tuvieron las mismas probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

En los pacientes con cáncer de mama con neuropatía periférica de grado 1 o 2 preexistente, la frecuencia de neuropatía periférica de grado 3 emergente del tratamiento fue del 14 %.

Hepatotoxicidad

En algunos pacientes con valores de las enzimas hepáticas normales/anormales antes del tratamiento con eribulina, se notificaron aumentos de las enzimas hepáticas al comenzar el tratamiento con eribulina. Dichos aumentos parecieron ocurrir al inicio del tratamiento con eribulina en el ciclo 1-2 en la mayoría de estos pacientes y aunque se crea que probablemente sean un fenómeno de adaptación del hígado al tratamiento con eribulina y no un signo de toxicidad hepática significativa en la mayoría de los pacientes, también se ha notificado hepatotoxicidad.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 1559 pacientes con cáncer de mama tratados con la dosis recomendada de eribulina, 283 pacientes (18,2 %) tenían ≥ 65 años. De los 404 pacientes con sarcoma, 90 pacientes (22,3 %) tratados con eribulina tenían ≥ 65 años. El perfil de seguridad de la eribulina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) fue similar al de los pacientes que tenían < 65 años excepto por la astenia/fatiga que mostró una tendencia al alza con la edad. No se recomienda ajustar la dosis en ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con ALAT o ASAT $> 3 \times$ LSN presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.

Interacciones:

La eribulina se elimina principalmente (hasta el 70 %) mediante excreción biliar. Se desconoce la proteína de transporte que interviene en este proceso. La eribulina no es un sustrato de los transportadores de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP), del anión orgánico (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), de la proteína relacionada con resistencia a múltiples medicamentos (MRP2, MRP4) ni de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP).

No se esperan interacciones medicamentosas con inhibidores e inductores de CYP3A4. La exposición a la eribulina (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) no se vio afectada por el ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4 y de la glucoproteína P (Pgp), ni por la rifampicina, un inductor de CYP3A4.

Efectos de la eribulina en la farmacocinética de otros medicamentos

Los datos in vitro indican que la eribulina es un inhibidor leve de la importante enzima CYP3A4 que metaboliza medicamentos. No hay datos in vivo disponibles. Se recomienda precaución y control para detectar los acontecimientos adversos con el uso concomitante de sustancias que tienen un estrecho índice terapéutico, y que se eliminan principalmente a través del metabolismo mediado por CYP3A4 (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).

La eribulina no inhibe las siguientes enzimas CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 a concentraciones clínicas relevantes.



La eribulina no inhibió la actividad mediada por los transportadores BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones clínicas relevantes.

Vía de administración:
Vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Halaven debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en el uso adecuado de citotóxicos.

Posología

La dosis recomendada de eribulina como solución lista para usar es de 1,23 mg/m², que se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

Atención:

En la UE, la dosis recomendada hace referencia a la base del principio activo (eribulina). El cálculo de la dosis individual que se administrará a un paciente se debe basar en la concentración de la solución lista para usar que contiene 0,44 mg/ml de eribulina y la recomendación de dosis de 1,23 mg/m². Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis que aparecen a continuación también se muestran como la dosis de eribulina que se administrará en base a la concentración de la solución lista para usar.

En los ensayos pivotaes, en las publicaciones correspondientes y en algunas otras regiones como Estados Unidos y Suiza, la dosis recomendada se basa en la forma de sal (mesilato de eribulina).

Los pacientes pueden presentar náuseas o vómitos. Se debe considerar la profilaxis con antieméticos, incluidos los corticoesteroides.

Retrasos de la administración durante la terapia

La administración de Halaven debe retrasarse el día 1 o el día 8 en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^9/l$
- Plaquetas $<75 \times 10^9/l$
- Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4.



Reducción de la dosis durante la terapia

Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis en el retratamiento se muestran en la siguiente tabla.

Recomendaciones sobre reducción de la dosis

Reacción adversa tras la administración previa de HALAVEN	Dosis recomendada de eribulina
Hematológica:	0,97 mg/m ²
RAN <0,5 x 10 ⁹ /l que dura más de 7 días	
Neutropenia con RAN <1 x 10 ⁹ /l complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia con plaquetas <25 x 10 ⁹ /l	
Trombocitopenia con plaquetas <50 x 10 ⁹ /l complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o de plaquetas	
No hematológica:	
Cualquiera de grado 3 o 4 en el ciclo previo	
Reaparición de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica como se ha especificado arriba	
A pesar de reducir a 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
A pesar de reducir a 0,62 mg/m ²	Considerar suspensión

La dosis de eribulina no se debe volver a incrementar después de haberla reducido.

Pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática por metástasis

La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 0,97 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) es de 0,62 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.



No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), pero se espera que sea necesaria una reducción de la dosis más marcada si se utiliza eribulina en estos pacientes.

Insuficiencia hepática por cirrosis:

No se ha estudiado esta población de pacientes. Se pueden utilizar las posologías anteriores para casos de insuficiencia leve y moderada, pero se recomienda un control estrecho ya que podrá ser necesario un reajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Algunos pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina <50 ml/min) pueden presentar una mayor exposición a la eribulina y pueden necesitar una reducción de la dosis. En todos los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda cautela y un control de seguridad estrecho.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en función de la edad del paciente.

Población pediátrica

El uso de Halaven en niños y adolescentes para la indicación de cáncer de mama no es relevante.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Halaven en niños desde el nacimiento hasta los 18 años para la indicación de sarcoma de partes blandas. No se dispone de datos.

Forma de administración

Halaven se debe administrar por vía intravenosa. Se puede diluir la dosis en hasta 100 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. No debe diluirse en solución para perfusión de glucosa al 5 %. Antes de la administración debe garantizarse un acceso venoso periférico bueno o una vía central permeable. No hay indicios de que el mesilato de eribulina sea un vesicante o un irritante. En caso de extravasación, el tratamiento debe ser sintomático.

Condición de venta:



Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1_Basado en SmPC EMA

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

Composición:

Cada mL contiene mesilato de eribulina equivalente a 0,44 mg de eribulina.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Halaven está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ECOG 0-1 con progresión de la enfermedad después de, al menos, dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido antraciclina, taxano y capecitabina en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes. Para pacientes con triples receptores negativos (hormonales y HER2 / neu) la terapia previa puede no incluir capecitabina.

Halaven está indicado para el tratamiento de pacientes con liposarcoma irresecable ECOG 0 que han recibido al menos dos quimioterapias previas una de ellas debe haber incluido antraciclina (a menos que no fuera adecuado) debido a una enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes**
- **Lactancia**
- **Embarazo**





Precauciones y advertencias: Hematología

La mielosupresión depende de la dosis y principalmente se manifiesta como neutropenia. Deben controlarse los recuentos de sangre completa en todos los pacientes antes de cada dosis de eribulina. El tratamiento con eribulina deberá iniciarse únicamente en pacientes con valores de RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $>100 \times 10^9/l$.

Se presentó neutropenia febril en $<5\%$ de los pacientes tratados con eribulina. Los pacientes que muestren signos de neutropenia febril, neutropenia grave o trombocitopenia deben tratarse de acuerdo con las recomendaciones de posología y forma de administración.

Los pacientes con alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) $>3 \times$ el límite superior de la normalidad (LSN) presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $>1,5 \times$ LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque séptico.

La neutropenia grave puede tratarse con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes.

Neuropatía periférica

Los pacientes deben estar estrechamente controlados por si presentan signos de neuropatía motora y sensorial periférica. El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere un retraso o una reducción de la dosis.

En los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con neuropatía preexistente superior a grado 2. Sin embargo, los pacientes con neuropatía preexistente de grado 1 o 2 no presentaron más probabilidades de desarrollar síntomas nuevos





o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

Prolongación QT

En un ensayo no controlado, abierto, de ECG en 26 pacientes, se observó prolongación QT en el día 8, independiente de la concentración de eribulina, sin que se observase prolongación QT en el día 1. Se recomienda una monitorización del ECG si se comienza el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o tratamiento concomitante con medicamentos de los que se conoce que prolongan el intervalo QT, incluidos antiarrítmicos de clase Ia y III, y anomalías electrolíticas. Deberá corregirse la hipocaliemia o hipomagnesemia antes de comenzar el tratamiento con HALAVEN y monitorizarse estos electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Deberá evitarse el tratamiento con eribulina en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

Excipientes

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación con HALAVEN son supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia con infecciones asociadas. También se ha notificado neuropatía periférica o empeoramiento de la neuropatía periférica ya existente. Las reacciones adversas notificadas incluyen toxicidades gastrointestinales, manifestadas como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen fatiga, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas, septicemia y síndrome de dolor musculoesquelético.

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique otra cosa, la tabla muestra las incidencias de las reacciones adversas observadas en pacientes con cáncer de mama y sarcoma



de partes blandas que recibieron la dosis recomendada en los estudios de fase II y fase III.

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 frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia. Se muestran las reacciones con la frecuencia total real y con la frecuencia de grado 3 o 4 cuando se produjeron reacciones de grado 3 o 4.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas-todos los grados			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías urinarias (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Neumonía (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Candidiasis bucal Herpes bucal Infección de las vías respiratorias altas Nasofaringitis Rinitis Herpes zóster	Septicemia (0,5 %) (G3/4: 0,4 %) ^a Septicemia neutropénica (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a Choque séptico (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) ^a	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (53,6 %) (G3/4: 46,0 %) Leucopenia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	Linfocitopenia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Neutropenia febril (4,5 %) (G3/4: 4,4 %) ^a Trombocitopenia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		*Coagulación intravascular diseminada ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Hipopotasiemia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hipomagnesemia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Deshidratación (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) ^d		

		Hiperglucemia Hipofosfatemia Hipocalcemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ^c (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Cefalea (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Disgeusia Mareos (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) ^d Hipoestesia Letargo Neurotoxicidad		
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Conjuntivitis		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Acúfenos		
Trastornos cardíacos		Taquicardia		
Trastornos vasculares		Sofocos Embolia pulmonar (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) ^a	Trombosis venosa profunda	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (15,2 %) ^a (G3/4: 3,5 %) ^a Tos (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) ^d	Dolor orofaríngeo Epistaxis Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) ^d Estreñimiento (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) ^d Diarrea (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Vómitos (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Dolor abdominal Estomatitis (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Sequedad de boca Dispepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) ^d Enfermedad por reflujo gastroesofágico Distensión abdominal	Úlceras bucales Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de aspartato aminotransferasa (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) ^d	Hepatotoxicidad (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	



		Aumento de alanina aminotransferasa (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) ^d Aumento de gammaglutamil-transferasa (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Hiperbilirrubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Exantema (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Prurito (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Trastorno de las uñas Sudoración nocturna Sequedad de piel Eritema Hiperhidrosis Eritrodisestesia palmoplantar (1,0 %) (G3/4: 0,1 %) ^d	Angioedema	**Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia y mialgia (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) ^d Dolor de espalda (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) ^d Dolor en las extremidades (10,0 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Dolor óseo (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) ^d Espasmos musculares (5,3 %) (G3/4: 0,1 %) ^d Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Hematuria Proteinuria Fallo renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga/astenia (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) ^d Pirexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %) ^d	Inflamación de las mucosas (6,4 %) (G3/4: 0,9 %) ^d Edema periférico Dolor Escalofríos Dolor torácico Enfermedad		



		seudogripal		
Exploraciones complementarias	Reducción de peso (11,4 %) (G3/4: 0,4 %) ^d			

a Incluye acontecimientos de grado 5

b De notificaciones espontáneas

c Incluye términos preferentes de neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, polineuropatía, parestesia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensorial motora periférica y polineuropatía desmielinizante

d Ningún acontecimiento de grado 4

* Raras

** Frecuencia no conocida

En general, los perfiles de seguridad observados en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas fueron similares.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa; el tiempo medio hasta el nivel más bajo fue de 13 días y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia severa ($<0,5 \times 10^9/l$) fue de 8 días.

Los recuentos de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$ que duraron más de 7 días ocurrieron en el 13 % de los pacientes con cáncer de mama tratados con eribulina en el estudio EMBRACE.

La neutropenia se notificó como acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AAET) en 151/404 pacientes (37,4 % para todos los grados) de la población con sarcoma, frente a 902/1559 pacientes (57,9 % para todos los grados) de la población con cáncer de mama. Las frecuencias combinadas de AAET y de anomalías analíticas en el recuento de neutrófilos agrupados en ambos grupos fueron de 307/404 (76,0 %) y 1314/1559 (84,3 %), respectivamente. La duración media del tratamiento fue de 12,0 semanas para los pacientes con sarcoma y de 15,9 semanas para los pacientes con cáncer de mama.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque séptico. De los 1963 pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas tratados con eribulina a la dosis recomendada en los ensayos clínicos, ocurrió un acontecimiento mortal de septicemia neutropénica (0,1 %) y otro de neutropenia febril (0,1 %). Además, ocurrieron 3 acontecimientos mortales de septicemia (0,2 %) y uno de choque

séptico (0,1 %). La neutropenia grave puede tratarse con G-CSF o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes. El 18 % y el 13 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF en los dos estudios de fase III sobre cáncer de mama (estudios 305 y 301, respectivamente). En el estudio de fase III sobre sarcoma (estudio 309), un 26 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF.

La neutropenia dio lugar a la suspensión del tratamiento en <1 % de los pacientes que recibieron eribulina.

Coagulación intravascular diseminada

Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada asociados generalmente a neutropenia y/o sepsis.

Neuropatía periférica

Entre los 1559 pacientes con cáncer de mama, la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con eribulina fue la neuropatía periférica (3,4 %). La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 12,6 semanas (después de 4 ciclos). De los 404 pacientes con sarcoma, 2 pacientes abandonaron el tratamiento con eribulina debido a la aparición de neuropatía periférica. La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 18,4 semanas.

El desarrollo de neuropatía periférica de grado 3 o 4 se produjo en el 7,4 % de los pacientes con cáncer de mama y en el 3,5 % de los pacientes con sarcoma. En los ensayos clínicos, los pacientes con neuropatía preexistente tuvieron las mismas probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

En los pacientes con cáncer de mama con neuropatía periférica de grado 1 o 2 preexistente, la frecuencia de neuropatía periférica de grado 3 emergente del tratamiento fue del 14 %.

Hepatotoxicidad

En algunos pacientes con valores de las enzimas hepáticas normales/anormales antes del tratamiento con eribulina, se notificaron aumentos de las enzimas hepáticas al comenzar el tratamiento con eribulina. Dichos aumentos parecieron ocurrir al inicio del tratamiento con eribulina en el ciclo 1–2 en la mayoría de estos pacientes y aunque se crea que probablemente sean un fenómeno de adaptación del hígado al tratamiento con eribulina y no un signo de toxicidad



hepática significativa en la mayoría de los pacientes, también se ha notificado hepatotoxicidad.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 1559 pacientes con cáncer de mama tratados con la dosis recomendada de eribulina, 283 pacientes (18,2 %) tenían ≥ 65 años. De los 404 pacientes con sarcoma, 90 pacientes (22,3 %) tratados con eribulina tenían ≥ 65 años. El perfil de seguridad de la eribulina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) fue similar al de los pacientes que tenían < 65 años excepto por la astenia/fatiga que mostró una tendencia al alza con la edad. No se recomienda ajustar la dosis en ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con ALAT o ASAT $> 3 \times$ LSN presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.

Interacciones:

La eribulina se elimina principalmente (hasta el 70 %) mediante excreción biliar. Se desconoce la proteína de transporte que interviene en este proceso. La eribulina no es un sustrato de los transportadores de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP), del anión orgánico (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), de la proteína relacionada con resistencia a múltiples medicamentos (MRP2, MRP4) ni de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP).

No se esperan interacciones medicamentosas con inhibidores e inductores de CYP3A4. La exposición a la eribulina (AUC y $C_{máx}$) no se vio afectada por el ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4 y de la glucoproteína P (Pgp), ni por la rifampicina, un inductor de CYP3A4.

Efectos de la eribulina en la farmacocinética de otros medicamentos

Los datos in vitro indican que la eribulina es un inhibidor leve de la importante enzima CYP3A4 que metaboliza medicamentos. No hay datos in vivo disponibles. Se recomienda precaución y control para detectar los acontecimientos adversos con el uso concomitante de sustancias que tienen un estrecho índice terapéutico, y que se eliminan principalmente a través del





metabolismo mediado por CYP3A4 (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).

La eribulina no inhibe las siguientes enzimas CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 a concentraciones clínicas relevantes.

La eribulina no inhibió la actividad mediada por los transportadores BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones clínicas relevantes.

Dosificación y Grupo etario:

Halaven debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en el uso adecuado de citotóxicos.

Posología

La dosis recomendada de eribulina como solución lista para usar es de 1,23 mg/m², que se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

Atención:

En la UE, la dosis recomendada hace referencia a la base del principio activo (eribulina). El cálculo de la dosis individual que se administrará a un paciente se debe basar en la concentración de la solución lista para usar que contiene 0,44 mg/ml de eribulina y la recomendación de dosis de 1,23 mg/m². Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis que aparecen a continuación también se muestran como la dosis de eribulina que se administrará en base a la concentración de la solución lista para usar.

En los ensayos pivotaes, en las publicaciones correspondientes y en algunas otras regiones como Estados Unidos y Suiza, la dosis recomendada se basa en la forma de sal (mesilato de eribulina).

Los pacientes pueden presentar náuseas o vómitos. Se debe considerar la profilaxis con antieméticos, incluidos los corticoesteroides.

Retrasos de la administración durante la terapia

La administración de Halaven debe retrasarse el día 1 o el día 8 en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^9/l$
- Plaquetas $<75 \times 10^9/l$
- Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4.

Reducción de la dosis durante la terapia

Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis en el retratamiento se muestran en la siguiente tabla.

Recomendaciones sobre reducción de la dosis

Reacción adversa tras la administración previa de HALAVEN	Dosis recomendada de eribulina
Hematológica:	
RAN $<0,5 \times 10^9/l$ que dura más de 7 días	0,97 mg/m ²
Neutropenia con RAN $<1 \times 10^9/l$ complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia con plaquetas $<25 \times 10^9/l$	
Trombocitopenia con plaquetas $<50 \times 10^9/l$ complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o de plaquetas	
No hematológica:	
Cualquiera de grado 3 o 4 en el ciclo previo	
Reaparición de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica como se ha especificado arriba	
A pesar de reducir a 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
A pesar de reducir a 0,62 mg/m ²	Considerar suspensión

La dosis de eribulina no se debe volver a incrementar después de haberla reducido.

Pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática por metástasis

La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 0,97 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La dosis recomendada de eribulina



en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child- Pugh B) es de 0,62 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.

No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), pero se espera que sea necesaria una reducción de la dosis más marcada si se utiliza eribulina en estos pacientes.

Insuficiencia hepática por cirrosis:

No se ha estudiado esta población de pacientes. Se pueden utilizar las posologías anteriores para casos de insuficiencia leve y moderada, pero se recomienda un control estrecho ya que podrá ser necesario un reajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Algunos pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina <50 ml/min) pueden presentar una mayor exposición a la eribulina y pueden necesitar una reducción de la dosis. En todos los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda cautela y un control de seguridad estrecho.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en función de la edad del paciente.

Población pediátrica

El uso de Halaven en niños y adolescentes para la indicación de cáncer de mama no es relevante.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Halaven en niños desde el nacimiento hasta los 18 años para la indicación de sarcoma de partes blandas. No se dispone de datos.

Forma de administración

Halaven se debe administrar por vía intravenosa. Se puede diluir la dosis en hasta 100 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. No debe diluirse en solución para perfusión de glucosa al 5 %. Antes de la



administración debe garantizarse un acceso venoso periférico bueno o una vía central permeable. No hay indicios de que el mesilato de eribulina sea un vesicante o un irritante. En caso de extravasación, el tratamiento debe ser sintomático.

Vía de administración: Vía intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

La Sala considera que el inserto debe ajustarse a la información conceptuada y presentarlo junto con la solicitud de registro sanitario.

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo eribulina es un análogo sintético de la halicondrina b un macrolido de origen natural ampliamente conocido en la literatura especializada.

Por último, en cuanto al plan de gestión del riesgo (PGR), en la solicitud de registro sanitario el interesado deberá allegarlo incluyendo las estrategias de farmacovigilancia activa.

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

3.1.1.9 ERLEADA™ Tabletas recubiertas 60 mg

Expediente : 20137853
Radicado : 2017178704 / 20181116157
Fecha : 12/06/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 60mg de Apalutamida

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra el Artículo 3 de la resolución No. 2018037618 en el sentido de:

- Revocar el artículo tercero que niega a apalatumida como nueva entidad química y en consecuencia la protección de datos de la información no divulgada que establece el decreto 2085 de 2002
- Como consecuencia, de lo anterior establecer que el principio activo apalatumida es una nueva entidad química con base en lo establecido en el decreto 2085 de 2002.
- Aprobar la protección de datos para la información no divulgada del producto de la referencia allegada mediante radicado No. 2017178704.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos se ratifica la negación de la protección teniendo en cuenta que las diferencias moleculares implican cambios en la farmacocinética conservando el farmacoforo y el mismo mecanismo de acción. Lo anterior de acuerdo a lo establecido en el Artículo 1 del Decreto 2085 de 2002.

3.1.1.10 ACIDO OBETICOLICO

Expediente : 20146542
Radicado : 20181119258 / 20181204925
Fecha : 05/10/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Ácido Obeticolico

Cada tableta contiene 10mg de Ácido Obeticolico

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Está indicado en combinación con el ácido ursodesoxicólico (AUDC), para el tratamiento de la colangitis biliar primaria en adultos que no responden adecuadamente al AUDC o en monoterapia en adultos con colangitis biliar primaria que no toleran el ácido ursodesoxicólico (AUDC).



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ácido obeticólico
- Pacientes con obstrucción biliar completa.

Precauciones y advertencias:

Monitoree rutinariamente a los pacientes para evaluar progresión de la enfermedad (Colangitis biliar primaria), incluidas las complicaciones relacionadas con el hígado mediante evaluaciones clínicas y pruebas de laboratorio. Es posible que se requiera ajuste de dosis, interrupción o discontinuación.

Se recomienda una monitorización estricta para pacientes con un mayor riesgo de descompensación hepática. Las enfermedades intercurrentes graves que pueden empeorar la función renal o causar deshidratación (p. Ej., Gastroenteritis) pueden exacerbar el riesgo de descompensación hepática.

Se debe Tratamiento interrumpido con AUC en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de empeoramiento de la función hepática que indique riesgo de descompensación. Considere discontinuar el ácido obeticólico en pacientes que han experimentado reacciones adversas clínicamente significativas relacionadas con el hígado.

Se debe Interrumpir el Ácido Obeticólico en pacientes que desarrollan obstrucción biliar completa.

Embarazo.

Los datos limitados disponibles en humanos sobre el uso de ácido obeticólico durante el embarazo no son suficientes para informar un riesgo asociado a la droga.

Lactancia

No hay información sobre la presencia de ácido obeticólico en la leche humana, ni de los efectos sobre el lactante.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han descrito:

- Descompensación hepática y falla en pacientes con CBP con dosis incorrectas con Child-Pugh clase B o C o cirrosis descompensada
- Reacciones adversas relacionadas con el hígado
- Prurito severo
- Reducción en HDL-C
- Prurito

- Fatiga
- Dolor abdominal
- Rash
- Artralgia
- Dolor de garganta
- Mareos
- Edema periférico
- Palpitaciones
- Pirexia
- Anormalidades del tiroides
- Eczema

Interacciones:

Resinas de unión a ácido biliar

Las resinas que se unen a los ácidos biliares como la colestiramina, el colestipol o el colesevelam se adsorben y reducen la absorción de ácidos biliares y pueden reducir la absorción, la exposición sistémica y la eficacia del ácido obeticoólico.

- Warfarina

El índice internacional normalizado (INR) disminuyó luego de la administración concomitante de Warfarina y ácido obeticoólico. Monitoree el INR y ajuste la dosis de Warfarina, según sea necesario, para mantener el rango objetivo de INR cuando se administra conjuntamente ácido obeticoólico y Warfarina.

- Sustratos de CYP1A2 con índice terapéutico estrecho

El ácido obeticoólico puede aumentar la exposición a medicamentos concomitantes que son sustratos del CYP1A2. Control terapéutico de los sustratos CYP1A2 con un estrecho

se recomienda el índice terapéutico (por ejemplo, teofilina y tizanidina) cuando se administra concomitantemente con ácido obeticoólico

- Inhibidores de la bomba exportadora de sales biliares

Evite el uso concomitante de inhibidores de la bomba de salida de sal biliar (BSEP) como la ciclosporina, pueden exacerbar la acumulación de sales biliares conjugadas, incluido el conjugado de taurina del ácido obeticoólico en el hígado y dar como resultado síntomas clínicos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:



Se recomienda antes de iniciar la terapia con ácido obeticólico, consultar la clasificación de Child-Pugh (A, B o C) y determine la dosis inicial adecuada.

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	Unidades
Bilirrubina (total)	<2	2-3	>3	μmol/l (mg/dl)
Albúmina sérica	>3.5	2.8-3.5	<2.8	g/l
INR	1-3	4-6	>6	sin unidades / %
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada-Severa	sin unidad
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV	sin unidad

Puntos	Child-Pugh Clase
5-6	A
7-9	B
10-15	C

Mantenga un seguimiento rutinario de los pacientes durante el tratamiento con ácido obeticólico, para conocer la respuesta bioquímica, la tolerabilidad, la progresión de la enfermedad y reevalúe la clasificación de Child-Pugh para determinar si es necesario ajustar la dosis.

En caso de progresión de la clasificación de un Child Pugh A a Child-Pugh Clase B o C reduzca la frecuencia de dosificación de una vez al día a una vez a la semana.

La dosis inicial recomendada y el régimen de dosificación de Acido obeticólico para pacientes que no han logrado una respuesta bioquímica adecuada a una dosis adecuada de AUDC durante al menos 1 año o son intolerantes al AUDC depende de la etapa de la enfermedad. (Clasificación de Child Pugh)

Los pacientes no cirróticos o pacientes cirróticos compensados con insuficiencia hepática leve o no (clase A de Child-Pugh) se dosifican una vez al día.

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C) o pacientes que hayan experimentado previamente un evento de descompensación se dosifican inicialmente una vez por semana y no más de dos veces por semana.

Clasificación	No Cirrótico o Child Pugh Clase A compensado	Child-Pugh Clase B o C o Pacientes con evento previo de descompensación.
Inicie Ácido Obeticólico durante los primeros 3 meses.	5 mg al día	5 mg a la semana
Valoración de la dosificación después de los primeros 3 meses, para pacientes que no han logrado una reducción adecuada de ALP y / o bilirrubina total y que toleran el Ácido Obeticólico. (recalcule antes la clasificación de Child Pugh)	10 mg al día	5 mg dos veces a la semana (separadas al menos por 3 días). Dosifique 10 mg dos veces a la semana (separadas por 3 días) de acuerdo con respuesta y tolerabilidad.
Dosis Máxima de Ácido Obeticólico	10 mg al día	10 mg dos veces a la semana (separada por 3 días)

Tome el Ácido Obeticólico con o sin comida.

Para los pacientes que toman resina fijadora de ácidos biliares, deben tomar el ácido obeticólico al menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar la resina fijadora a ácidos biliares, o en el mayor intervalo posible

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. 2018010106 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.1.1.1 con



el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación Farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia puesto que no allega información preclínica completa, los resultados a la fecha del estudio en curso NCT02308111, ni los estudios de bioequivalencia solicitados.

3.1.1.11. ALXOID® Ácaros Trío

Expediente : 20151787
Radicado : 20181197851
Fecha : 27/09/2018
Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.

Composición:

Extractos polimerizados alergénicos de los ácaros *D. pteronyssinus*, *D. farinae* y *B. tropicalis* (34%/33%/33%). Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

Forma farmacéutica:
Suspensión

Indicaciones:

Está indicados en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo I (mediadas por la IgE), tales como, rinitis, asma bronquial y conjuntivitis, causadas por diferentes alérgenos en pacientes adultos que presentan síntomas clínicamente relevantes diagnosticados mediante una prueba cutánea positiva y/o prueba de IgE específica

Contraindicaciones:

No utilice el producto Alxoid® Ácaros trío:

- Si es alérgico (hipersensible) a alguno de los excipientes del producto Alxoid® Ácaros trío.
- Si presenta agudización del asma en los tres días previos a la dosis.
- Si está tomando medicación β -bloqueante.
- Si presenta fiebre superior a 38,5° C.



- Si presenta enfermedades infecciosas activas (hepatitis vírica, tuberculosis, etc).
- Si padece enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias o enfermedades malignas.
- Si va a realizar cualquier actividad física intensa después de administrar la dosis.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este tratamiento puede entrañar riesgo de choque anafiláctico por lo que deben seguirse durante toda la duración de este las siguientes normas:

1. No debe ser administrado en ningún caso en el domicilio del paciente.
2. El producto Alxoid® Ácaros trío debe administrarse en centros que dispongan de medios para proceder al tratamiento de un paciente que sufra un choque anafiláctico: reanimación cardiorrespiratoria y adrenalina parenteral.
3. El paciente permanecerá como mínimo 30 minutos en el centro donde se le administre el preparado alergénico después de cada una de las dosis aplicadas.
4. Comprobar que la vía de administración es la subcutánea. La presencia de sangre al aspirar es indicativa de una administración endovenosa. En estos casos, retirar la aguja y proceder a la inyección correcta en otro lugar.

Advertencias especiales

- Niños

No administrar a niños menores de 5 años.

- Embarazo y lactancia

No hay datos sobre la experiencia clínica para el uso del producto Alxoid® Ácaros trío en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

El tratamiento con el producto Alxoid® Ácaros trío no debe iniciarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuar después de la evaluación de la condición general (incluyendo la función pulmonar) del paciente y las reacciones previas a la administración del producto Alxoid® Ácaros trío. En pacientes con asma preexistente se recomienda una estrecha vigilancia durante el embarazo.

No se prevén efectos sobre los lactantes alimentados con leche materna.

Informar al médico si se está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o en periodo de lactancia. Su médico decidirá si el paciente debe recibir el preparado alergénico Alxoid® Ácaros trío.



- **Deportistas**

No realizar ninguna actividad física intensa inmediatamente después de la administración de una dosis.

- **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

El producto Alxoid® Ácaros trío no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Precauciones especiales de conservación

Los tratamientos deberán ser conservados bajo refrigeración (2 a 8 °C).

Evitar exposiciones prolongadas a temperaturas elevadas.

Mantener Este producto fuera de la vista y del alcance de los niños.

Precauciones especiales de eliminación

Los preparados alergénicos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Preguntar al farmacéutico como deshacerse de los envases y de los productos que ya no se necesitan. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente

Reacciones adversas:

El producto Alxoid® Ácaros trío pueden producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se definen utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes), raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes), muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Si el paciente nota algún efecto adverso no mencionado, informar al médico o farmacéutico.

En caso de reacción sistémica severa (ver más abajo), interrumpa el tratamiento e informe a su médico prescriptor.

Reacciones locales: Comunes

Consisten en la aparición de enrojecimiento, dolor y/o tumefacción en el lugar de la inyección. Suelen presentarse en los primeros 30 minutos (reacciones inmediatas) y/o entre los 30 min y 72 horas (reacciones tardías).

- **Reacción local leve (Inmediata o tardía)** de hasta 5-6 cm de diámetro es normal.

- Reacción local inmediata moderada, de 6-12 cm de diámetro: puede requerir tratamiento antihistamínico por vía oral.
- Reacción local inmediata severa, más de 12 cm de diámetro. Tratamiento antihistamínico por vía oral. observar durante 60 minutos.
- Reacción local tardía, moderada o severa. Tienen siempre un carácter leve. Tratamiento: aplicación de una bolsa de hielo y/o corticoides tópicos.

Reacciones Sistémicas Moderadas: Poco frecuentes

Irritación óculo-nasal, estornudos, urticaria, angioedema, que aparecen desde 15 minutos hasta 4-6 horas después de la inyección subcutánea. En tales casos, se recomienda administrar antihistamínicos (orales o por vía intramuscular) especialmente en el caso de una urticaria y angioedema. Adicionalmente, pueden administrarse corticoides I.V. (40 mg de prednisolona). Esta terapéutica puede repetirse si fuera necesario. Si se produce un cierto grado de broncoespasmo, pueden utilizarse broncodilatadores.

Reacciones sistémicas severas: muy raras

Se manifiestan antes de los 30 minutos posteriores a la dosis.

Asma (dificultad respiratoria) o urticaria/angioedema (ronchas en la piel) que aparecen a partir de los 5-10 minutos tras la inyección.

Tratamiento:

1. Adrenalina (1 mg/mL): 0,3 a 0,5 mg vía subcutánea o intramuscular.
 2. Comprobar la tensión arterial y frecuencia cardiaca.
 3. Administrar solución salina a través de un catéter intravenoso.
 4. Antihistamínico: dexclorfeniramina maleato 5 mg/4-6 h (vía I.M. o I.V.)
 5. Corticoides: hidrocortisona 100-200 mg o metilprednisolona 1-2 mg/kg (vía I.M.). En caso de asma leve-moderada, administrar además un β -2 agonista inhalado. En caso de asma severa ($FEV_1 < 50\%$), administrar además:
 6. Adrenalina inhalada (especialmente si hay signos de edema de laringe y/o lengua): 0,5 ml de adrenalina (1 mg/mL) + 2,5 mL de solución salina (0,9%) aplicada con nebulizador, o bien adrenalina en spray hasta 10 pulsaciones.
 7. Agonista β -2 (0,5 mg/mL) 0,25-0,5 mg vía I.V.
 8. Teofilina (22 mg/mL) 200-400 mg vía I.V. (administrar en un plazo de 15 minutos), tener Precaución con los pacientes que se someten a tratamiento de teofilina de liberación prolongada.
 9. Considere la posibilidad de hospitalización en caso de shock retardado.
- Si se experimentan efectos adversos, consultar al médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en este punto

Interacciones:

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

- El producto Alxoid® Ácaros trío interacciona con medicamentos β -bloqueantes, por lo tanto, está contraindicado su uso en aquellos pacientes tratados con esta medicación.
- No hay datos disponibles sobre los posibles riesgos del uso de inmunoterapia simultánea con otros alérgenos durante el tratamiento con el producto Alxoid® Ácaros trío.
- No se han descrito otras interacciones.

Vía de administración:

Vía subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El producto Alxoid® Ácaros trío está indicado para ser administrado por vía subcutánea. Debe ser administrado por profesionales sanitarios.

- Tratamiento de inicio:

Compruebe que su tratamiento posee 1 Vial A (2.000 UT/ml) y 1 ó 2 Viales B (10.000 UT/ml).

Comience su administración siempre con el de menor concentración Vial A (2.000UT/ml). La primera administración son 2 dosis con incremento de volumen (0,2 mL y 0,5 mL) en un intervalo de una semana. Una vez alcanzados los 0,5 ml (dosis máxima) del Vial A (2.000 UT/ml), se continua el tratamiento la semana siguiente con el Vial B (10.000 UT/ml) administrando 2 dosis con incremento de volumen (0,2 ml y 0,5 ml) en un intervalo de una semana entre ellos.

Una vez alcanzados los 0,5 ml (dosis máxima) del Vial B (10.000 UT/ml), las dosis se espaciarán mensualmente hasta terminar el vial. Esta pauta de dosificación requiere 3 semanas para alcanzar la máxima concentración.

- Tratamiento de continuación:

Compruebe que su tratamiento posee 1-3 Viales B (10.000 UT/ml). Comience la administración con cualquiera de ellos 0,5 mL a intervalos mensuales.

Estas pautas de dosificación son orientativas, se recomienda seguir la dosificación prescrita por su facultativo.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181197851

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica de adecuada calidad metodológica que incluya todos los aspectos metodológicos relacionados con los criterios de inclusión, exclusión, aleatorización, cegamiento, tamaño de la muestra, comparadores, tiempo de seguimiento y desenlaces con la asociación de la misma frente a al producto de dos componentes que permita evaluar las ventajas de la misma.

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

3.1.1.12 UPTRAVI® TABLETAS RECUBIERTAS DE 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1000 µg, 1200 µg, 1400 µg y 1600 µg

Expediente : 20138535
Radicado : 2017185112 / 20181130963
Fecha : 29/06/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 200mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 400mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 600mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 800mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1000mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1200mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1400mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1600mcg de Selexipag

Forma farmacéutica:
Tableta Recubierta



Indicaciones:

Uptravi® está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, WHO Grupo 1, por sus siglas en inglés) para demorar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por PAH.

Contraindicaciones:

Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo)

Precauciones y advertencias:

Enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD)

Si se presentan signos de edema pulmonar, considere la posibilidad de que exista PVOD asociada. Si se confirma, discontinuar UPTRAVI.

Hipotensión

UPTRAVI tiene propiedades vasodilatadoras que pueden producir disminución de la presión arterial. Antes de prescribir UPTRAVI®, los médicos deben considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas condiciones subyacentes podrán ser afectados adversamente por efectos vasodilatadores (por ejemplo, pacientes bajos terapia antidepressiva o con hipotensión, hipovolemia, efusión ventricular, obstrucción o disfunción autonómica.

Hipertiroidismo

Se ha observado hipertiroidismo con Uptravi. Se recomiendan realizar pruebas de función tiroidea según sea clínicamente indicado en presencia de signos o síntomas de hipotiroidismo.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Se evaluó la seguridad de UPTRAVI en un estudio controlado con placebo a largo plazo que enroló a 1156 pacientes con PAH sintomática (estudio GRIPHON). La exposición a UPTRAVI en este ensayo fue de hasta 4,2 años, con una mediana de duración de la exposición de 1,4 años.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas más frecuentes con UPTRAVI en comparación con el placebo por $\geq 3\%$.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas más frecuentes con UPTRAVI en comparación con el placebo por $\geq 3\%$.

Tabla 1 Reacciones adversas

	UPTRAVI	Placebo
<i>Reacción adversa</i>	<i>N=575</i>	<i>N=577</i>
Dolor de cabeza	65%	32%
Diarrea	42%	18%
Dolor mandibular (3%)	26%	6%
Náuseas	33%	18%
Mialgia	16%	6%
Vómitos	18%	9%
Dolor en extremidades	17%	8%
Rubefacción	12%	5%
Artralgia	11%	8%
Anemia	8%	5%
Disminución del apetito	6%	3%
Erupción cutánea	11%	8%

Estas reacciones adversas son más frecuentes durante la fase de ajuste de las dosis. El hipertiroidismo se observó en el 1% (n=8) de los pacientes tratados con UPTRAVI y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Alteraciones de las pruebas de laboratorio

Hemoglobina

En un estudio controlado con placebo de fase 3 realizado en pacientes con PAH, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina medida en las visitas periódicas comparados con el estado basal varió de -0,34 a -0,02 g/dL en el grupo de selexipag frente a -0,05 a 0,25 g/dL en el grupo de placebo. Se informó una disminución en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dL en el 8,6% de los pacientes tratados con selexipag y en el 5,0% de los pacientes tratados con placebo.

Pruebas de la función tiroidea

El estudio controlado con placebo de fase 3 realizado en pacientes con PAH, se observó una reducción (hasta el -0,3 MU/L de una mediana basal de 2,5 MU/L) en la mediana de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la mayoría de visitas en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo, fueron aparentes cambios mínimos en



los valores medianos. No hubo cambios medios en los valores de la triiodotironina o tiroxina en ninguno de los grupos.

Interacciones:

Inhibidores de CYP2C8

La administración concomitante con gemfibrozilo, un inhibidor potente de CYP2C8, duplicó la exposición a selexipag y aumentó la exposición al metabolito activo en aproximadamente 11 veces. La administración concomitante de UPTRAVI con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo) está contraindicada.

Aunque no se estudió, puede esperarse que el uso de UPTRAVI con inhibidores moderados de CYP2C8 (p. ej., teriflunomida y deferasirox) aumente la exposición al metabolito activo de selexipag. Se debe considerar la posibilidad de un régimen de dosificación menos frecuente, por ejemplo, una vez al día, cuando se inicia el tratamiento con UPTRAVI en pacientes tratados con un inhibidor moderado de CYP2C8. Cuando se inicia un tratamiento con un inhibidor moderado de CYP2C8, se deberá reducir la dosis de UPTRAVI.

Inductores de CYP2C8

La administración concomitante con un inductor de CYP2C8 y de enzimas UGT 1A3 y 2B7 (rifampina) redujo a la mitad la exposición al metabolito activo. Se debe duplicar la dosis de UPTRAVI cuando se coadministra con rifampina. Cuando se suspende el uso de la rifampina, se deberá reducir la dosis de UPTRAVI.

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7

El efecto de inhibidores fuertes de UGT1A3 y UGT2B7 (ácido valproico, probenecid, y fluconazol) sobre la exposición a selexipag, y su metabolito activo, no se ha estudiado. Se requiere precaución cuando se administran estos medicamentos concomitantemente con Uptravi. No se puede excluir una potencial interacción farmacocinética con inhibidores fuertes de UGT1A3 y UGT2B7.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento sólo debe iniciarse y monitorearse por un médico con experiencia en el tratamiento de PAH.

Posología



Titulación de dosis individualizada

Cada paciente debe ser titulado hasta la dosis más alta individualmente tolerada, que puede variar de 200 microgramos administrados dos veces al día hasta 1.600 microgramos administrados diariamente (dosis de tratamiento individualizada).

La dosis inicial recomendada es 200 microgramos dos veces al día, aproximadamente cada doce horas. La dosis se aumenta en incrementos de 200 microgramos dos veces al día, usualmente a intervalos semanales. Al comienzo del tratamiento y en cada paso de titulación más alta se recomienda tomar la primera dosis en la tarde. Durante la titulación de la dosis pueden ocurrir algunas reacciones adversas, que reflejan el modo de acción de Upravi (tales como dolor de cabeza, diarrea, náuseas y vómito, dolor de la mandíbula, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, y enrojecimiento). Estas reacciones usualmente son transitorias o manejables con tratamiento sintomático. Sin embargo, si un paciente alcanza una dosis que no se puede tolerar, la dosis se debe reducir al nivel de la dosis anterior.

En pacientes en los cuales la titulación hacia arriba se limitó por motivos diferentes a reacciones adversas que reflejan el modo de acción de Upravi, podrá considerar intentar continuar la titulación hacia arriba hasta la dosis más alta individualmente tolerada y hasta una dosis máxima de 1.600 microgramos dos veces al día.

El paquete de titulación también contiene una guía de titulación que da información sobre el proceso de titulación y que le permite a usted registrar el número de tabletas que usted toma cada día.

Dosis de mantenimiento individualizada

La dosis más alta tolerada alcanzada durante la titulación de la dosis debe mantenerse. Si la terapia con el correr del tiempo es menos tolerada en una dosis administrada, se debe considerar tratamiento sintomático y/o una reducción de la dosis a la siguiente dosis más baja.

No parta, triture ni mastique las tabletas.

Interrupciones y discontinuaciones

Si se omite tomar una dosis del medicamento, los pacientes deben tomar la dosis que olvidaron tan pronto como sea posible, a menos que la dosis siguiente esté dentro de las próximas 6 horas.

Si se omitió el tratamiento durante 3 días o más, se debe reiniciar UPTRAVI con una dosis menor y luego incrementarla.





Ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de UPTRAVI en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial de UPTRAVI es de 200 mcg una vez al día. Se debe aumentar la dosis en incrementos de 200 mcg una vez al día, en intervalos semanales, según la tolerancia.

Se debe evitar el uso de UPTRAVI en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Mayores de 18 años

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. 2018007086 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2017185112
- Información Para Prescribir allegado mediante Radicado No. 2017185112

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia puesto que el interesado no allegó estudios con mayor casuística que incluyera pacientes en clase funcional I y la información enviada no permite concluir sobre la real utilidad en el grupo propuesto para esta indicación.

Adicionalmente, la información presentada con relación al estudio SPHERE no tiene resultados con respecto a la seguridad y eficacia del producto.





3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1 LAMISIL® 1 % CREMA LAMISIL® SOLUCION 1%

Expediente : 227295 / 226454
Radicado : 20181198015 / 20181198020
Fecha : 27/09/2018
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Composición:

Cada 100g contiene 1g de Terbinafina Clorhidrato

Cada 100mL de solución contiene 1g de Clorhidrato de Terbinafina

Forma farmacéutica:

Emulsión

Solución

Indicaciones:

Infecciones de la piel producidas por dermatofitos. No es útil en infecciones producidas por candidas.

Contraindicaciones:

Embarazo y lactancia. Hipersensibilidad a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes contenidos en el producto.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 1 (Septiembre 2018) GDS V1.0
- Información para prescribir Versión 1 (Septiembre 2018) GDS V1.0

Nueva dosificación:

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN



Para uso tópico solamente.

Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:

Duración y frecuencia del Tratamiento

- Tinea pedis tipo interdigital: Una vez al día por una semana.
- Tinea pedis tipo plantar: Dos veces al día por dos semanas.
- Tinea corporis, Tinea cruris: Una vez al día por una semana.
- Candidiasis cutánea: Una o dos veces al día por 1 a 2 semanas.
- Pitiriasis versicolor: Una o dos veces al día por 2 semanas.

El alivio de los síntomas clínicos usualmente tiene lugar en el lapso de pocos días. El uso irregular o suspensión prematura del tratamiento conlleva el riesgo de recurrencia.

Si no hay signos de mejoría después de dos semanas de haber iniciado el tratamiento, los pacientes deben ver a un médico o farmacéutico para verificar el diagnóstico.

Método de administración

Antes del primer uso, el sello del tubo se debe perforar utilizando el punto incorporado en la tapa de la rosca.

El área afectada debe ser limpiada y secada completamente antes de la aplicación. La crema debe ser aplicada en la piel afectada y área circundante como una capa delgada y frotada suavemente.

En caso de infecciones intertriginosas (submamaria, interdigital, interglútea, inguinal) la aplicación puede ser cubierta con un trozo de gasa, especialmente durante la noche.

Niños

No es recomendable el uso para niños menores de 12 años debido a insuficiente información sobre seguridad y eficacia.

Uso en los ancianos

No hay evidencia para sugerir que los pacientes ancianos requieran dosis diferentes o experimentan efectos adversos diferentes a aquellos de los pacientes más jóvenes.

Sobredosis:



La baja absorción sistémica de la Terbinafina tópica hace que la sobredosis sea extremadamente improbable durante el uso cutáneo.

La ingestión accidental de un tubo de 30 g de crema, que contiene 300 mg de Terbinafina base, es comparable a la ingestión de una tableta de Terbinafina 250 mg (dosis unitaria oral para adultos).

Síntomas y signos de sobredosis debido a la ingestión de Terbinafina pueden incluir dolor de cabeza, náuseas, dolor epigástrico y mareo.

Indicaciones:

Infecciones de la piel producidas por dermatofitos. No es útil en infecciones producidas por candidas.

Nuevas indicaciones:

Infecciones micóticas de la piel producidas por dermatofitos tales como *Trichophyton* (por ejemplo, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* y *Epidermophyton floccosum*, por ejemplo, tinea pedis tipo interdigital (pie de atleta), tinea cruris (tiña o tinea inguinal: prurito -comezón o picazón- inguinal) y tinea corporis (tiña o tinea corporal).

Pitiriasis versicolor (tiña o tinea versicolor) debido a *Pityrosporum orbiculare* (también conocido como *Malassezia furfur*).

Las infecciones de la piel por levaduras, principalmente aquellas producidas por el género *Cándida* (por ejemplo, *Candida albicans*).

Tratamiento de tinea pedis de tipo plantar (pie de mocasín).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a la Terbinafina o algún ingrediente del producto.

Precauciones y advertencias:

- Puede ser irritante para los ojos. En caso de contacto accidental con los ojos, enjuague bien con agua corriente.



- Mantenga fuera del alcance y la vista de los niños.
- No se debe permitir que los bebés entren en contacto con ninguna piel tratada, incluido el seno.
- Para uso externo solamente.
- Si se aplica en la cara mantenga alejado de los ojos.
- Contiene Alcohol Cetílico y Alcohol Estearílico, que pueden causar reacciones locales en la piel (Ejemplo dermatitis de contacto).

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

No es apropiado para el consumidor el uso del producto durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

La Terbinafina solo debe usarse en una madre lactante si el beneficio esperado justifica el riesgo para el bebé. Además, no se debe permitir que los bebés entren en contacto con ninguna piel tratada, incluido el seno.

Capacidad para realizar actividades que requieren juicio o habilidades motoras o cognitivas:

La aplicación cutánea de Terbinafina no tiene influencia en la habilidad para manejar y usar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por sistema/órgano, clase y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco comunes ($\geq 1 / 1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1 / 10,000$ a $<1 / 1,000$); muy raro ($<1 / 10,000$), o desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante la pos-comercialización son reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, la frecuencia de estas reacciones no es conocido sino raras o muy raras. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de seriedad.

Sistema	Reacción Adversa	Frecuencia
Desórdenes del Sistema Inmune	Hipersensibilidad.	Desconocida
Desórdenes de los ojos	Irritación de los ojos.	Raro
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos	Exfoliación de la piel, prurito.	Común
	Lesiones de la piel,	Poco común

	costra, desórdenes de la piel, desórdenes de pigmentación, eritema, sensación de ardor en la piel.	
	Piel seca, dermatitis de contacto, eccema.	Raro
	Rash	Desconocido
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Dolor, dolor en el sitio de aplicación, irritación en el sitio de aplicación	Poco común
	Condición agravada	Raro

Nuevas interacciones:

No hay interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 1 (Septiembre 2018) GDS V1.0**
- **Información para prescribir Versión 1 (Septiembre 2018) GDS V1.0**

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Para uso tópico solamente.

Adultos y adolescentes de 12 años en adelante:

Duración y frecuencia del Tratamiento

- **Tinea pedis tipo interdigital: Una vez al día por una semana.**
- **Tinea pedis tipo plantar: Dos veces al día por dos semanas.**
- **Tinea corporis, Tinea cruris: Una vez al día por una semana.**
- **Candidiasis cutánea: Una o dos veces al día por 1 a 2 semanas.**
- **Pitiriasis versicolor: Una o dos veces al día por 2 semanas.**



El alivio de los síntomas clínicos usualmente tiene lugar en el lapso de pocos días. El uso irregular o suspensión prematura del tratamiento conlleva el riesgo de recurrencia.

Si no hay signos de mejoría después de dos semanas de haber iniciado el tratamiento, los pacientes deben ver a un médico o farmacéutico para verificar el diagnóstico.

Método de administración

Antes del primer uso, el sello del tubo se debe perforar utilizando el punto incorporado en la tapa de la rosca.

El área afectada debe ser limpiada y secada completamente antes de la aplicación. La crema debe ser aplicada en la piel afectada y área circundante como una capa delgada y frotada suavemente.

En caso de infecciones intertriginosas (submamaria, interdigital, interglútea, inguinal) la aplicación puede ser cubierta con un trozo de gasa, especialmente durante la noche.

Niños

No es recomendable el uso para niños menores de 12 años debido a insuficiente información sobre seguridad y eficacia.

Uso en los ancianos

No hay evidencia para sugerir que los pacientes ancianos requieran dosis diferentes o experimentan efectos adversos diferentes a aquellos de los pacientes más jóvenes.

Sobredosis:

La baja absorción sistémica de la Terbinafina tópica hace que la sobredosis sea extremadamente improbable durante el uso cutáneo.

La ingestión accidental de un tubo de 30 g de crema, que contiene 300 mg de Terbinafina base, es comparable a la ingestión de una tableta de Terbinafina 250 mg (dosis unitaria oral para adultos).

Síntomas y signos de sobredosis debido a la ingestión de Terbinafina pueden incluir dolor de cabeza, náuseas, dolor epigástrico y mareo.

**Nuevas indicaciones:**

Infecciones micóticas de la piel producidas por dermatofitos tales como *Trichophyton* (por ejemplo, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* y *Epidermophyton floccosum*, por ejemplo, tinea pedis tipo interdigital (pie de atleta), tinea cruris (tiña o tinea inguinal: prurito -comezón o picazón- inguinal) y tinea corporis (tiña o tinea corporal).

Pitiriasis versicolor (tiña o tinea versicolor) debido a *Pityrosporum orbiculare* (también conocido como *Malasezia furfur*).

Las infecciones de la piel por levaduras, principalmente aquellas producidas por el género *Cándida* (por ejemplo, *Candida albicans*).

Tratamiento de tinea pedis de tipo plantar (pie de mocasín).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**Contraindicaciones**

Contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a la Terbinafina o algún ingrediente del producto.

Precauciones y advertencias:

- Puede ser irritante para los ojos. En caso de contacto accidental con los ojos, enjuague bien con agua corriente.
- Mantenga fuera del alcance y la vista de los niños.
- No se debe permitir que los bebés entren en contacto con ninguna piel tratada, incluido el seno.
- Para uso externo solamente.
- Si se aplica en la cara mantenga alejado de los ojos.
- Contiene Alcohol Cetílico y Alcohol Estearílico, que pueden causar reacciones locales en la piel (Ejemplo dermatitis de contacto).

Uso en embarazo y lactancia:**Embarazo**

No es apropiado para el consumidor el uso del producto durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia



La Terbinafina solo debe usarse en una madre lactante si el beneficio esperado justifica el riesgo para el bebé. Además, no se debe permitir que los bebés entren en contacto con ninguna piel tratada, incluido el seno.

Capacidad para realizar actividades que requieren juicio o habilidades motoras o cognitivas:

La aplicación cutánea de Terbinafina no tiene influencia en la habilidad para manejar y usar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por sistema/órgano, clase y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco comunes ($\geq 1 / 1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1 / 10,000$ a $<1 / 1,000$); muy raro ($<1 / 10,000$), o desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante la pos-comercialización son reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, la frecuencia de estas reacciones no es conocido sino raras o muy raras. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de seriedad.

Sistema	Reacción Adversa	Frecuencia
Desórdenes del Sistema Inmune	Hipersensibilidad.	Desconocida
Desórdenes de los ojos	Irritación de los ojos.	Raro
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos	Exfoliación de la piel, prurito.	Común
	Lesiones de la piel, costra, desórdenes de la piel, desórdenes de pigmentación, eritema, sensación de ardor en la piel.	Poco común
	Piel seca, dermatitis de contacto, eccema.	Raro
	Rash	Desconocido
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Dolor, dolor en el sitio de aplicación, irritación en el sitio de aplicación	Poco común
	Condición agravada	Raro



Nuevas interacciones: No hay interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

3.1.2.2 HB ALEOS®

Expediente : 20078789
Radicado : 20181047119 / 20181199047
Fecha : 28/09/2018
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S

Composición: Cada vial contiene 10mg de Sildenafil

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento crónico de la hipertensión arterial pulmonar:

Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar a los que se ha prescrito sildenafil oral y que temporalmente no pueden recibir la terapia oral, pero que se encuentran clínica y hemodinámicamente estables.

Sildenafil está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional ii y iii de la oms, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

Contraindicaciones: Esta contraindicado en:

Tratamiento de la hipertensión pulmonar en niños asociado con enfermedad cardiaca congénita.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Administración concomitante con dadores de óxido nítrico (como el nitrilo de amilo) o nitratos en cualquier forma debido a los efectos hipotensores de los nitratos con predisposición o antecedentes de retinopatía pigmentosa e insuficiencia hepática grave.



Combinación con los inhibidores más potentes del cyp3a4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir).

Pacientes que han perdido la visión en un ojo debido neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (noia-na), independientemente de si este episodio se asoció o no con la exposición previa a un inhibidor de la pde5.

No se ha estudiado la seguridad de sildenafil en los siguientes subgrupos de pacientes y por tanto su uso está contraindicado: insuficiencia hepática grave, antecedentes de ictus o infarto de miocardio reciente, hipotensión grave (presión sanguínea <90/50 mmhg) al inicio.

Precauciones y advertencias:

No se dispone de datos clínicos de la administración de sildenafil iv en pacientes que están clínica o hemodinámicamente inestables. Por tanto no se recomienda su uso en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave (clase funcional iv).

No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada como clase funcional i de la oms.

Se han realizado estudios con sildenafil en hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática), asociada a enfermedades del tejido conectivo o asociada a cardiopatías congénitas como formas de hap.

No se recomienda el uso de sildenafil en otras formas de hap.

No deben utilizarse dosis superiores a las recomendadas en pacientes pediátricos con hap.

Retinitis pigmentaria: la seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como retinitis pigmentaria (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina) y por tanto no se recomienda su uso.

Acción vasodilatadora: al prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes pueden verse





afectados de forma adversa por los efectos vasodilatadores de carácter leve a moderado producidos por sildenafil, por ejemplo pacientes con hipotensión, con depleción de volumen, obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo o alteración del control autónomo

Factores de riesgo cardiovascular: en el seguimiento post-comercialización de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, se ha notificado la asociación temporal del uso del sildenafil con acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, padecían factores de riesgo cardiovascular anteriores. Se ha informado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.

Priapismo: sildenafil debe utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis carvernosa o enfermedad de peyronie), o en pacientes con enfermedades que les pueden predisponer a sufrir priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Crisis vaso-oclusivas en pacientes con anemia de células falciformes: sildenafil no se debe utilizar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a anemia de células falciformes.

Acontecimientos visuales: se han comunicado defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (noia-na) en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la pde5. Debe advertirse a los pacientes que en el caso de un defecto visual repentino, dejen de tomar sildenafil y consultar inmediatamente con un médico.

Alfa-bloqueantes: se recomienda precaución cuando se administra sildenafil a pacientes que reciben un alfa-bloqueante dado que la administración concomitante puede producir hipotensión sintomática en pacientes sensibles. Antes de iniciar el tratamiento con sildenafil, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con la terapia con alfa-bloqueantes, a fin de minimizar el potencial para desarrollar hipotensión postural. Los médicos deben indicar a los pacientes qué hacer en caso de que experimenten síntomas de hipotensión postural.





Trastornos hemorrágicos: estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico in vitro. No existen datos de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, sildenafil se debe administrar a estos pacientes sólo tras una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo.

Antagonistas de la vitamina k: en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, puede existir un mayor riesgo de hemorragia cuando se inicia el tratamiento con sildenafil en pacientes que ya están tomando un antagonista de la vitamina k, especialmente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conjuntivo.

Enfermedad veno-oclusiva: no se dispone de información con sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. No obstante, se han comunicado casos de edema pulmonar con amenaza de muerte cuando se han utilizado vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en estos pacientes. En consecuencia, si se produjeran signos de edema pulmonar cuando se administra sildenafil a pacientes con hipertensión pulmonar, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad veno-oclusiva asociada.

Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición.

Advertencias: su uso requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión 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. 2018007986 emitido mediante Acta No. 06 de 2018, numeral 3.1.2.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Información para prescribir versión 4

Indicaciones: Tratamiento crónico de la hipertensión arterial pulmonar:

Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar a los que se ha prescrito sildenafil oral y que temporalmente no pueden recibir la terapia oral, pero que se encuentran clínica y hemodinámicamente estables.





Sildenafil está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional ii y iii de la oms, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

Nuevas indicaciones:

Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar a los que se ha prescrito sildenafil oral y que temporalmente no pueden recibir la terapia oral, pero que se encuentran clínica y hemodinámicamente estables. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

Tratamiento de pacientes pediátricos con alguna de las siguientes patologías:

- Hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a Cardiopatía congénita, sometidos o no a cirugía cardiaca correctiva.
- Hipertensión arterial pulmonar persistente del Recién Nacido (HAPPRN)
- Hipertensión arterial pulmonar (HAP) en niños menores de 1 año

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de las indicaciones puesto que no allegan nuevos estudios clínicos que sustenten la modificación en el nuevo grupo etario.

3.1.2.3 HALOPIDOL INYECTABLE

Expediente : 215076
Radicado : 20181203791
Fecha : 04/10/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada mL contiene 5mg de Haloperidol

Forma farmacéutica:
Solución inyectable



Indicaciones:

Como agente neuroléptico en:

- o delirios y alucinaciones por:
- o esquizofrenia aguda y crónica.
- o paranoia.
- o estado confusional agudo, alcoholismo (síndrome de korsakoff).

Contraindicaciones:

Estado comatoso

Sistema nervioso central (snc): depresión del snc debida a la ingestión de alcohol y fármacos depresivos

Enfermedad de parkinson

Hipersensibilidad conocida al halopidol®

Lesión de los ganglios basales

Advertencias especiales y precauciones de uso

Mortalidad

Se han descrito casos raros de muerte súbita en enfermos psiquiátricos tratados con fármacos antipsicóticos, entre ellos halopidol .

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratada con fármacos antipsicóticos presentan un mayor riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete ensayos controlados mediante placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con el medicamento de 1,6 a 1,7 veces superior al riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas de duración, la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con el medicamento fue de un 4,5% frente al 2,6% en el grupo placebo. Aunque los pacientes fallecieron debido a diferentes causas, la mayoría de las muertes resultaron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Estudios observacionales sugieren que, al igual que sucede con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la incidencia de mortalidad. El grado en que se puede atribuir a los fármacos antipsicóticos el aumento de mortalidad concluido en los estudios observacionales en contraposición con algunas características de los pacientes, no está claro.

Efectos cardiovasculares



Se han registrado algunos casos aislados de prolongación del intervalo qt y/o arritmias ventriculares con haloperidol, así como algunos casos raros de muerte súbita. Pueden darse con mayor frecuencia cuando la dosis es elevada y en pacientes propensos.

Al observarse una prolongación del qt durante el tratamiento con haloperidol, se recomienda prudencia en pacientes con estados asociados a una prolongación del intervalo qt (síndrome del intervalo qt, hipocalcemia, alteración del equilibrio de electrolitos, fármacos que prolongan el intervalo qt, enfermedades cardiovasculares, antecedentes familiares de prolongación del intervalo qt), especialmente si haloperidol se administra por vía parenteral (consulte interacciones). Las dosis elevadas (consulte reacciones adversas y sobredosis) o la administración parenteral, en particular por vía intravenosa, pueden aumentar el riesgo de aparición de prolongación del qt y/o arritmias ventriculares. Cuando el haloperidol se administra por vía intravenosa, debería realizarse una continua monitorización mediante ecg, debido a la posible aparición de prolongación del intervalo qt y de disritmias cardíacas severas.

Haloperidol inyectable no debe ser administrado por vía intravenosa.

También se han registrado casos de taquicardia e hipotensión en pacientes ocasionales.

Eventos cerebrovasculares

En estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo en la población con demencia, hubo un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares con algunos antipsicóticos atípicos. Los estudios de observación que compararon la tasa de accidentes cerebrovasculares en pacientes de la tercera edad expuestos a cualquier antipsicótico con la tasa de accidentes cerebrovasculares en aquellos no expuestos a dichos productos medicinales reportaron una tasa de accidentes cerebrovasculares aproximadamente 1.6 a 1.8 veces mayor entre los pacientes expuestos. Este incremento puede ser mayor con todas las butirofenonas, incluyendo haloperidol. Se desconoce el mecanismo para este riesgo elevado. No se puede excluir un riesgo elevado para otras poblaciones de pacientes. Haloperidol® se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidentes cerebrovasculares.

Síndrome neuroléptico maligno

Al igual que ocurre con otros antipsicóticos, haloperidol se ha relacionado con el síndrome neuroléptico maligno: una respuesta idiosincrásica rara caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autónoma y alteración de la consciencia. La hipertermia constituye a menudo el signo inicial de este síndrome. Se





suspenderá inmediatamente el tratamiento antipsicótico y se establecerá una terapia de apoyo apropiada y una cuidadosa observación.

Disquinesia tardía

Como ocurre con todos los antipsicóticos, se puede presentar una disquinesia tardía en algunos pacientes sometidos a un tratamiento prolongado o después de interrumpirlo. El síndrome se caracteriza principalmente por movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, el rostro, la boca o las mandíbulas. En algunos pacientes, estas manifestaciones pueden ser de carácter permanente. El síndrome podría enmascarse al reanudar el tratamiento, al aumentar la dosis o al administrar un antipsicótico diferente. El tratamiento debe interrumpirse lo antes posible.

Síntomas extrapiramidales

Como sucede con todos los antipsicóticos, pueden aparecer síntomas extrapiramidales de tipo temblor, rigidez, hipersalivación, bradiquinesia, acatisia y distonía aguda.

En estos casos, se pueden prescribir fármacos antiparkinsonianos con actividad anticolinérgica, según sea necesario, pero nunca de modo preventivo. Si se requiere simultáneamente medicación antiparkinsoniana, puede que sea necesario prolongarla una vez retirado halopidol si su excreción fuera más rápida que la de halopidol, con el fin de evitar la aparición o la agravación de síntomas extrapiramidales. El médico deberá tener presente el posible aumento de la presión intraocular cuando administre anticolinérgicos, incluyendo agentes antiparkinsonianos, en combinación con halopidol.

Crisis/convulsiones

Se ha señalado que halopidol puede desencadenar ataques. Asimismo, se recomienda cautela en los pacientes con epilepsia u otras enfermedades que predisponen a las crisis convulsivas (por ejemplo, abstinencia de alcohol y lesiones cerebrales).

Problemas hepatobiliares

Como halopidol se metaboliza en el hígado, se recomienda precaución en pacientes con hepatopatías. Se conocen casos aislados de anomalías de la función hepática o hepatitis, habitualmente colestásica.

Problemas del sistema endocrino





La tiroxina puede potenciar la toxicidad de halopidol. El tratamiento antipsicótico debe usarse con el máximo cuidado en pacientes con hipertiroidismo y siempre deberá ir acompañado de un tratamiento para mantener una adecuada función tiroidea.

Los efectos hormonales de los fármacos antipsicóticos incluyen la hiperprolactinemia, que a su vez puede producir galactorrea, ginecomastia y oligorrea o amenorrea. Se han registrado casos aislados de hipoglucemia y del síndrome de secreción inapropiada de adh.

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso (tev) han sido reportados con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgo adquiridos para (tev), todos los factores de riesgo para (tev) deben ser identificados antes y durante el tratamiento con halopidol y acciones preventivas deben ser tomadas.

Consideraciones adicionales

En casos de esquizofrenia, la respuesta al tratamiento con antipsicóticos puede ser lenta. Así mismo, al suspender su administración, es posible que los síntomas no vuelvan a manifestarse hasta pasadas varias semanas o meses. Tras la suspensión repentina de dosis altas de antipsicóticos, se han descrito muy raras veces síntomas agudos de abstinencia como náuseas, vómitos e insomnio. Asimismo, pueden darse recidivas, y se recomienda una suspensión gradual.

Al igual que con todos los agentes antipsicóticos, cuando predomina la depresión no debe usarse únicamente halopidol. Se puede combinar con antidepresivos para tratar los casos en que coexistan la depresión y la psicosis.

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.
- Inserto versión Marzo 2, 2018
- Información para prescribir versión Marzo 2, 2018

Nuevas indicaciones:

Pacientes adultos de 18 años de edad y mayores



- Control de la agitación psicomotora aguda asociada a trastornos psicóticos o episodios maníacos del trastorno bipolar I, cuando la terapia oral no es apropiada.
- Tratamiento agudo del delirio cuando los tratamientos no farmacológicos han fracasado.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a haloperidol o a cualquiera de sus excipientes.
- Estado comatoso
- Depresión del sistema nervioso central (SNC) debido al alcohol u otros fármacos depresores
- Enfermedad de Parkinson
- Demencia con cuerpos de Lewy
- Parálisis supranuclear progresiva

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Inserto versión Marzo 2, 2018**
- **Información para prescribir versión Marzo 2, 2018**

Nuevas indicaciones:

Pacientes adultos de 18 años de edad y mayores

- **Control de la agitación psicomotora aguda asociada a trastornos psicóticos o episodios maníacos del trastorno bipolar I, cuando la terapia oral no es apropiada.**
- **Tratamiento agudo del delirio cuando los tratamientos no farmacológicos han fracasado.**

Nuevas contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad conocida a haloperidol o a cualquiera de sus excipientes.**
- **Estado comatoso**
- **Depresión del sistema nervioso central (SNC) debido al alcohol u otros fármacos depresores**
- **Enfermedad de Parkinson**



- Demencia con cuerpos de Lewy
- Parálisis supranuclear progresiva

**3.1.2.4 ULTRAVIST® 240 SOLUCION INYECTABLE
ULTRAVIST® 300
ULTRAVIST® 370**

Expediente : 20023815 / 19999096 / 19999094
Radicado : 20181205032 / 20181205037 / 20181205041
Fecha : 05/10/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada mL contiene 498.72mg de Iopromida equivalente a 240 mg de yodo

Cada mL contiene 623.4mg de Iopramida

Cada mL contiene 768.86mg de Iopromida

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Medio de contraste

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Iopramida y a los medios de contraste yodados, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones graves de las funciones renal y hepática. Insuficiencia cardíaca, circulatoria, enfisema pulmonar, arterioesclerosis cerebral, diabetes mellitus, convulsiones de origen cerebral, hipertensión tiroidea, bocio modular blando y mieloma múltiple.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto Versión 13
- Información para prescribir Versión 13



Nuevas indicaciones:

Medio de Contraste. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Ultravist 240/300/370: Para uso intravascular y en cavidades corporales.

Realce de contraste en tomografía computarizada (TC), arteriografía y venografía, angiografía por sustracción digital (DSA) intravenosa/intraarterial; urografía intravenosa, uso para CPRE, artrografía y exploración de otras cavidades corporales.

Ultravist 240: también para uso intratecal

Ultravist 370: especialmente para angiocardiógrafa

Ultravist 300/370: no indicadas para uso intratecal.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

No hay contraindicaciones absolutas al uso de Ultravist.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todas las indicaciones

Reacciones de hipersensibilidad

Ultravist puede asociarse con reacciones anafilactoides/de hipersensibilidad u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas.

Son posibles reacciones de tipo alérgico desde reacciones leves a graves, incluyendo choque (ver sección "Reacciones adversas"). La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de 30 minutos después de la administración Sin embargo, puede haber reacciones retardadas (después de horas hasta días).

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial u otros trastornos alérgicos

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Ultravist o a cualquier excipiente de



Ultravist, o con reacción de hipersensibilidad previa a cualquier otro medio de contraste yodado debido al riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones severas).

Sin embargo, tales reacciones son irregulares y de naturaleza imprevisible.

Los pacientes que tienen tales reacciones mientras toman betabloqueantes pueden ser refractarios a los efectos del tratamiento con betaagonistas (ver también la sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

En el caso de una reacción grave de hipersensibilidad, los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a consecuencias graves o incluso mortales.

Debido a la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad después de la administración, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

Es necesario estar preparados para instituir medidas de emergencia para todos los pacientes.

Puede considerarse la premedicación con un régimen de corticosteroides en pacientes con un riesgo aumentado de reacciones agudas de tipo alérgico, en pacientes con una reacción aguda previa moderada o grave, asma o alergia que requieren tratamiento médico.

Disfunción tiroidea

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipertiroidismo o bocio conocido o sospechado, pues los medios de contraste yodados pueden inducir hipertiroidismo y crisis tireotóxicas en estos pacientes. La prueba de la función tiroidea antes de la administración de Ultravist y/o de la medicación tireotóxica preventiva puede considerarse en los pacientes con hipertiroidismo conocido o sospechado.

Se recomienda monitorizar la función tiroidea en neonatos, especialmente prematuros, que han sido expuestos a Ultravist, a través de la madre durante el embarazo o en el periodo neonatal, pues la exposición a un exceso de yodo puede causar hipotiroidismo, que posiblemente requiera tratamiento.

Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.



Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

Trastornos del SNC

Los pacientes con trastornos del SNC pueden tener un riesgo aumentado de complicaciones neurológicas en relación con la administración de Ultravist. Las complicaciones neurológicas son más frecuentes en la angiografía cerebral y los procedimientos relacionados.

Debe tenerse precaución en situaciones en las que puede haber una disminución del umbral convulsivo, como antecedentes de convulsiones y el uso de determinada medicación concomitante.

Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan el paso del medio de contraste al tejido cerebral, ocasionando eventualmente reacciones del SNC.

Hidratación

Se debe asegurar una hidratación adecuada antes y después de la administración intravascular e intratecal de Ultravist, para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad inducida por medios de contraste (ver también la subsección "Uso intravascular" - "Insuficiencia renal"). Esto se aplica especialmente a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, poliuria, oliguria, hiperuricemia, así como a recién nacidos, lactantes, niños pequeños y pacientes ancianos.

Ansiedad

Los estados marcados de excitación, la ansiedad y el dolor pueden aumentar el riesgo de efectos colaterales o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste. Se debe tener precaución para minimizar el estado de ansiedad en tales pacientes

Preensayo

No se recomienda un ensayo de sensibilidad usando una dosis de prueba pequeña de medio de contraste pues no tiene valor predictivo. Además, el mismo ensayo de sensibilidad ha producido a veces reacciones graves e incluso mortales de hipersensibilidad.

Uso intravascular

Insuficiencia renal

Después de la administración intravascular de Ultravist puede presentarse nefrotoxicidad inducida por medios de contraste, la que se manifiesta como insuficiencia transitoria de la función renal. En algunos casos puede presentarse un fallo renal agudo.

Los factores de riesgo incluyen, p. ej.:

- insuficiencia renal preexistente,
- deshidratación,
- diabetes mellitus,
- mieloma múltiple / paraproteinemia,
- dosis repetitivas y/o grandes de Ultravist.

Se debe asegurar una hidratación adecuada en todos los pacientes a los que se administra Ultravist

Los pacientes sometidos a diálisis, si la función renal residual se ha perdido, pueden recibir Ultravist para procedimientos radiológicos pues los medios de contraste yodados son eliminados por el proceso de diálisis.

Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con enfermedad cardiaca significativa o enfermedad coronaria severa tienen un mayor riesgo de presentar cambios hemodinámicos clínicamente significativos y arritmia.

La inyección intravascular de Ultravist puede precipitar un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar una crisis hipertensiva.

Miastenia grave

La administración de Ultravist puede agravar los síntomas de la miastenia grave.

Eventos tromboembólicos

Una propiedad de los medios de contraste no iónicos es la baja interferencia con las funciones fisiológicas normales. En consecuencia, los medios de contraste no iónicos tienen menos actividad anticoagulante in vitro que los medios iónicos. Además del medio de contraste, existen numerosos factores que pueden contribuir a la presentación de eventos tromboembólicos como la duración del procedimiento, el número de inyecciones, el material del catéter y de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y la medicación concomitante. Por tanto, se debe tener esto



presente al realizar un procedimiento de cateterización vascular y prestar especial atención a la técnica angiográfica e irrigar con frecuencia el catéter con solución salina fisiológica (si es posible con la adición de heparina) y minimizar la duración del procedimiento para reducir el riesgo de tromboembolismo relacionado con el procedimiento.

Uso intratecal

Se ha de tener cuidado en pacientes con antecedentes convulsivos debido al riesgo aumentado de convulsiones en relación con la administración intratecal de Ultravist. Se recomienda estar preparados para instituir medidas anticonvulsivantes.

La mayoría de las reacciones adversas después de mielografía se presentan unas horas después de la administración. Se aconseja observación durante este periodo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Medio de Contraste. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Ultravist 240/300/370: Para uso intravascular y en cavidades corporales.

Realce de contraste en tomografía computarizada (TC), arteriografía y venografía, angiografía por sustracción digital (DSA) intravenosa/intraarterial; urografía intravenosa, uso para CPRE, artrografía y exploración de otras cavidades corporales.

Ultravist 240: también para uso intratecal

Ultravist 370: especialmente para angiocardiografía

Ultravist 300/370: no indicadas para uso intratecal.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas contraindicaciones:



No está indicado para uso en mielografía, ventriculografía cerebral y cisternografía.

No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o con hipertiroidismo manifiesto.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todas las indicaciones

Reacciones de hipersensibilidad

Ultravist puede asociarse con reacciones anafilactoides/de hipersensibilidad u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas.

Son posibles reacciones de tipo alérgico desde reacciones leves a graves, incluyendo choque. La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de 60 minutos después de la administración. Sin embargo, puede haber reacciones retardadas (después de horas hasta días).

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial u otros trastornos alérgicos

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Ultravist o a cualquier excipiente de Ultravist, o con reacción de hipersensibilidad previa a cualquier otro medio de contraste yodado debido al riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones severas).

Sin embargo, tales reacciones son irregulares y de naturaleza imprevisible.

Los pacientes que tienen tales reacciones mientras toman betabloqueantes pueden ser refractarios a los efectos del tratamiento con betaagonistas.

En el caso de una reacción grave de hipersensibilidad, los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a consecuencias graves o incluso mortales.





Debido a la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad después de la administración, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

Es necesario estar preparados para instituir medidas de emergencia para todos los pacientes.

Puede considerarse la premedicación con un régimen de corticosteroides en pacientes con un riesgo aumentado de reacciones agudas de tipo alérgico, en pacientes con una reacción aguda previa moderada o grave, asma o alergia que requieren tratamiento médico.

Disfunción tiroidea

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipertiroidismo o bocio conocido o sospechado, pues los medios de contraste yodados pueden inducir hipertiroidismo y crisis tireotóxicas en estos pacientes. La prueba de la función tiroidea antes de la administración de Ultravist y/o de la medicación tireotóxica preventiva puede considerarse en los pacientes con hipertiroidismo conocido o sospechado.

Se recomienda monitorizar la función tiroidea en neonatos, especialmente prematuros, que han sido expuestos a Ultravist, a través de la madre durante el embarazo o en el periodo neonatal, pues la exposición a un exceso de yodo puede causar hipotiroidismo, que posiblemente requiera tratamiento.

Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.

Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

Trastornos del SNC

Los pacientes con trastornos del SNC pueden tener un riesgo aumentado de complicaciones neurológicas en relación con la administración de Ultravist. Las complicaciones neurológicas son más frecuentes en la angiografía cerebral y los procedimientos relacionados.



Debe tenerse precaución en situaciones en las que puede haber una disminución del umbral convulsivo, como antecedentes de convulsiones y el uso de determinada medicación concomitante.

Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan el paso del medio de contraste al tejido cerebral, ocasionando eventualmente reacciones del SNC.

Hidratación

Se debe asegurar una hidratación adecuada antes y después de la administración intravascular e intratecal de Ultravist, para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad inducida por medios de contraste. Esto se aplica especialmente a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, poliuria, oliguria, hiperuricemia, así como a recién nacidos, lactantes, niños pequeños y pacientes ancianos.

Ansiedad

Los estados marcados de excitación, la ansiedad y el dolor pueden aumentar el riesgo de efectos colaterales o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste. Se debe tener precaución para minimizar el estado de ansiedad en tales pacientes

Preensayo

No se recomienda un ensayo de sensibilidad usando una dosis de prueba pequeña de medio de contraste pues no tiene valor predictivo. Además, el mismo ensayo de sensibilidad ha producido a veces reacciones graves e incluso mortales de hipersensibilidad.

Uso intravascular

Insuficiencia renal

Después de la administración intravascular de Ultravist puede presentarse nefrotoxicidad inducida por medios de contraste, la que se manifiesta como insuficiencia transitoria de la función renal. En algunos casos puede presentarse un fallo renal agudo.

Los factores de riesgo incluyen, p. ej.:

- insuficiencia renal preexistente,
- deshidratación,
- diabetes mellitus,
- mieloma múltiple / paraproteinemia,



- dosis repetitivas y/o grandes de Ultravist.

Se debe asegurar una hidratación adecuada en todos los pacientes a los que se administra Ultravist

Los pacientes sometidos a diálisis, si la función renal residual se ha perdido, pueden recibir Ultravist para procedimientos radiológicos pues los medios de contraste yodados son eliminados por el proceso de diálisis.

Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con enfermedad cardíaca significativa o enfermedad coronaria severa tienen un mayor riesgo de presentar cambios hemodinámicos clínicamente significativos y arritmia.

La inyección intravascular de Ultravist puede precipitar un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar una crisis hipertensiva.

Miastenia grave

La administración de Ultravist puede agravar los síntomas de la miastenia grave.

Eventos tromboembólicos

Una propiedad de los medios de contraste no iónicos es la baja interferencia con las funciones fisiológicas normales. En consecuencia, los medios de contraste no iónicos tienen menos actividad anticoagulante in vitro que los medios iónicos. Además del medio de contraste, existen numerosos factores que pueden contribuir a la presentación de eventos tromboembólicos como la duración del procedimiento, el número de inyecciones, el material del catéter y de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y la medicación concomitante. Por tanto, se debe tener esto presente al realizar un procedimiento de cateterización vascular y prestar especial atención a la técnica angiográfica e irrigar con frecuencia el catéter con solución salina fisiológica (si es posible con la adición de heparina) y minimizar la duración del procedimiento para reducir el riesgo de tromboembolismo relacionado con el procedimiento.

Uso intratecal



Se ha de tener cuidado en pacientes con antecedentes convulsivos debido al riesgo aumentado de convulsiones en relación con la administración intratecal de Ultravist. Se recomienda estar preparados para instituir medidas anticonvulsivantes.

La mayoría de las reacciones adversas después de mielografía se presentan unas horas después de la administración. Se aconseja observación durante este periodo.

Adicionalmente, el Inserto y la Información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

3.1.2.5 CARDIOASPIRINA 100 MG TABLETA CUBIERTA ENTERICA

Expediente : 1983281 / 19959398
Radicado : 20181210006 / 20181212322
Fecha : 11/10/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta con cubierta entérica contiene 100mg de Ácido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Indicaciones: Antiagregante plaquetario.

Contraindicaciones:

El ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en los casos siguientes:

Hipersensibilidad al ácido acetil 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 acetil 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.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones.
- Información para prescribir versión 6

Nueva dosificación:

Dosis y método de administración

Método de administración

Para uso oral.

La comprimidos gastroresistentes se deben tomar preferiblemente antes de las comidas con abundantes líquidos. Los comprimidos gastroresistentes no deben triturarse, romperse o masticarse para asegurar una liberación al medio alcalino del intestino.

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.

Nuevas indicaciones:

Antiagregante plaquetario

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.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

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 <30mL/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

Advertencias y Precauciones:

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Éste 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, advirtiéndole 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:

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 acetil 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 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: puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Por lo tanto, esta combinación se debe utilizar con precaución en pacientes que toman dosis bajas de ácido acetil salicílico para cardioprotección.

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.

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 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, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos con metodología adecuada, a largo plazo y suficiente casuística que puedan definir sin lugar a dudas la real utilidad del producto para los siguientes usos:

- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular
- Reducción del riesgo de eventos isquémicos transitorios (AIT) y accidente cerebrovascular en pacientes con AIT
- 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.





3.1.2.6 RIFAX® 550MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20058720
Radicado : 20181210614
Fecha : 12/10/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 550mg de Rifaximina

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Indicaciones:
Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia con encefalopatía hepática.
Tratamiento del síndrome de intestino irritable con diarrea en hombres y mujeres adultos.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a la rifaximina o a cualquier rifamicina. Casos de obstrucción intestinal con posible lesión ulcerosa intestinal (parcial o severa). Precauciones: en caso de embarazo y durante la lactancia, el producto deberá ser administrado sólo en casos de extrema necesidad y bajo estrecha supervisión médica. Advertencias: durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones de la mucosa intestinal, una pequeña parte del producto puede ser absorbida (<1%), produciendo coloración roja de la orina mientras se hace la eliminación total del producto.

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

Nuevas indicaciones:
Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia con encefalopatía hepática
Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable con diarrea en hombres y mujeres adultos.
Tratamiento de la enfermedad diverticular sintomática no complicada

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 para la indicación “Tratamiento de la enfermedad diverticular sintomática no complicada”, ya que el estudio anexo no tiene el diseño ni la casuística adecuada. Adicionalmente, el estudio allegado es con la concentración de 500 mg y la del producto de la referencia es de 400 mg.

Adicionalmente, la Sala considera que frente al estado actual del arte, se debe allegar información actualizada sobre la eficacia y seguridad del producto en la indicación “Tratamiento del síndrome de intestino irritable”.

3.1.2.7 TAVEGYL® COMPRIMIDOS TAVEGYL AMPOLLAS

Expediente : 34063 / 45382
Radicado : 20181210941 / 20181210949
Fecha : 12/10/2018
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S A S

Composición:

Cada tableta contiene 1mg de Hidrogeno Fumarato de Clemastina 1,34 equivalente a Clemastina Base

Cada ampolla contiene 2mg de Clemastina Fumarato equivalente a Clemastina Base

Forma farmacéutica:

Tableta

Solución inyectable

Indicaciones:

Antihistamínico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la clemastina o a cualquiera de sus excipientes.
- No debe ser administrado en pacientes que sufren de porfiria.
- No debe ser administrado a niños menores de 1 año de edad.

Precauciones y advertencias

Los antihistamínicos deben ser administrados con precaución en pacientes con:

- glaucoma de ángulo cerrado
- úlcera péptica estenosante



- obstrucción píloroduodenal
- hipertrofia prostática con retención urinaria y obstrucción del cuello de la vejiga

La formulación contiene:

Sorbitol: pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Etanol: este producto medicinal contiene 140 mg de etanol por cada 2 ml. Es perjudicial para quienes sufren de alcoholismo. Debe considerarse en niños y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Taveyl no debe ser administrado durante el embarazo ni durante la lactancia materna, a menos que sea indicado por el médico tratante o profesional de la salud

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para el prescribir Taveyl Ampollas: Versión 02 (Octubre 2018) GDS V1.0
- Información para el consumidor Taveyl Ampollas: Versión 02 (Octubre 2018) GDS V1.0
- Información para el prescribir Taveyl Comprimidos: Versión 01 (Octubre 2018) GDS V1.0
- Información para el consumidor Taveyl Comprimidos: Versión 01 (Octubre 2018) GDS V1.0

Nuevas dosificación:

TAVEGYL AMPOLLAS

El producto está destinado a ser utilizado bajo prescripción médica.
Cada ampolla de 2 mL contiene 2 mg de clemastina (1,0 mg/mL)

Las inyecciones intra-arteriales deben evitarse estrictamente.



La inyección intravenosa debe aplicarse lentamente (durante 2 a 3 minutos).

Adultos

La dosis usual es 1 ampolla (2 mg/2 mL) por vía intravenosa o intramuscular en la mañana y tarde.

Para uso profiláctico administrar lentamente una ampolla (2mL) por vía intravenosa inmediatamente antes de la posible ocurrencia de una reacción anafiláctica o histamínica. La solución de la ampolla puede ser diluida con solución salina isotónica o solución de glucosa 5% en proporción 1:5.

Niños de un año de edad y mayores:

0,025mg/Kg diarios por inyección intramuscular dividido en dos dosis.

Sobredosis

Signos y Síntomas

Los efectos de la sobredosis por antihistamínicos pueden variar desde depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) a la estimulación, por ejemplo, la disminución del nivel de conciencia, excitabilidad, alucinaciones o convulsiones. Se pueden desarrollar síntomas anticolinérgicos como boca seca, midriasis o rubefacción, trastornos gastrointestinales y taquicardia.

TAVEGYL COMPRIMIDOS

Dosis y administración

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis usual es 1 tableta en la mañana y en la noche. A menos que su médico indique lo contrario, no debe tomar más de 6 tabletas durante 24 horas. La dosis más alta es 2 tabletas en la misma toma.

Niños de 6 a 12 años: La dosis usual es ½ a 1 tableta la cual debe ser tomada en la mañana y en la noche.

Máxima duración de uso: Tavegyl comprimidos no debe ser usado por más de 14 días sin consultar a un doctor.

Las tabletas deben ser tomadas con agua antes de las comidas. No exceder la dosis recomendada.

Sobredosis



Signos y Síntomas

Los efectos de la sobredosis por antihistamínicos pueden variar desde depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) a la estimulación, por ejemplo, la disminución del nivel de conciencia, excitabilidad, alucinaciones o convulsiones. Se pueden desarrollar síntomas anticolinérgicos como boca seca, midriasis o rubefacción, trastornos gastrointestinales y taquicardia.

Nuevas indicaciones:

TAVEGYL AMPOLLAS

Antihistamínico.

Usos

Tavegyl ampollas está indicado como un adyuvante en shock anafiláctico o anafilactoide y edema angioneurótico. También está indicado en la prevención o tratamiento de reacciones alérgicas y pseudoalérgicas, por ejemplo, a medios de contraste.

TAVEGYL COMPRIMIDOS

Antihistamínico.

Usos

Tavegyl comprimidos está indicado para el alivio de la fiebre del heno y otras rinitis alérgicas, urticaria de varios orígenes, incluyendo urticaria dermatográfica, picazón, prurito dermatoso, picaduras de insectos y picaduras.

También está indicado con un adyuvante en eczema agudo y crónico, dermatitis de contacto y erupciones asociadas al uso de medicamentos.

Nuevas precauciones y advertencias:

TAVEGYL AMPOLLAS

Información para prescribir:

Precauciones y Advertencias:

Use con precaución en personas mayores, quienes son más propensos a experimentar eventos adversos tales como excitación paradójica. Evitar el uso en



pacientes mayores que presentan confusión. No exceder la dosis recomendada y la duración de uso sin consultar a un profesional de la salud.

Los antihistamínicos deben ser administrados con precaución en pacientes con:

- Epilepsia o historia de convulsiones
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Úlcera péptica estenosante
- Obstrucción piloroduodenal
- Hipertrofia prostática con retención urinaria y obstrucción del cuello de la vejiga

La formulación contiene:

Sorbitol: Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Etanol (alcohol): Este producto medicinal contiene 140 mg de etanol por cada 2 mL. Es perjudicial para quienes sufren de alcoholismo. Debe considerarse en niños y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Efectos para realizar actividades que requieren juicio o habilidades cognitivas y motoras

Se debe recomendar al paciente que no conduzca ni opere maquinaria si está afectado por mareos o somnolencia.

Embarazo y lactancia

No hay datos adecuados de uso de la clemastina en mujeres embarazadas. Este producto no debe ser usado durante el embarazo a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto.

Tavegyl no debe ser usado durante la lactancia a menos que los potenciales beneficios para la madre superen el riesgo para el infante.

Información para el consumidor:

Consulte primero con su doctor si usted está embarazada o en período de lactancia.

TAVEGYL COMPRIMIDOS

Precauciones y Advertencias:



Use con precaución en personas mayores, quienes son más propensos a experimentar eventos adversos tales como excitación paradójica. Evitar el uso en pacientes mayores que presentan confusión. No exceder la dosis recomendada y la duración de uso sin consultar a un profesional de la salud.

Los antihistamínicos deben ser administrados con precaución en pacientes con:

- Epilepsia o historia de convulsiones
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Úlcera péptica estenosante
- Obstrucción piloroduodenal
- Hipertrofia prostática con retención urinaria y obstrucción del cuello de la vejiga

La formulación contiene:

Lactosa: Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este producto.

Efectos para realizar actividades que requieren juicio o habilidades cognitivas y motoras

Se debe recomendar al paciente que no conduzca ni opere maquinaria si está afectado por mareos o somnolencia.

Embarazo y lactancia

No hay datos adecuados de uso de la clemastina en mujeres embarazadas. Este producto no debe ser usado durante el embarazo a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto.

Tavegil no debe ser usado durante la lactancia a menos que los potenciales beneficios para la madre superen el riesgo para el infante.

Nuevas precauciones y advertencias:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy rara ($<1/10.000$).

Clasificación sistema órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema	Rara	Shock anafiláctico

inmune		Reacciones de Hipersensibilidad
Trastorno psiquiátrico	Rara	Excitabilidad, especialmente en niños
Trastorno del sistema nervioso	Común	Fatiga, Sedación
	No Común	Mareo
	Rara	Dolor de cabeza
Trastornos cardiacos	Muy rara	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Dispnea
Trastorno gastrointestinal	Rara	Dolor abdominal Náuseas Boca seca
	Muy rara	Estreñimiento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rara	Rash cutáneo

Nuevas interacciones:

Los antihistamínicos potencian los efectos de otros medicamentos que causan sedación/somnolencia (depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)), incluyendo hipnóticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), antidepresivos, ansiolíticos, analgésicos opioides y alcohol.

Como la clemastina tiene alguna actividad anticolinérgica, pueden ser potenciados los efectos de algunos medicamentos anticolinérgicos por ejemplo la atropina, antidepresivos tricíclicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones**



- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para el prescribir Tavegyl Ampollas: Versión 02 (Octubre 2018) GDS V1.0
- Información para el consumidor Tavegyl Ampollas: Versión 02 (Octubre 2018) GDS V1.0
- Información para el prescribir Tavegyl Comprimidos: Versión 01 (Octubre 2018) GDS V1.0
- Información para el consumidor Tavegyl Comprimidos: Versión 01 (Octubre 2018) GDS V1.0

Nuevas dosificación: TAVEGYL AMPOLLAS

El producto está destinado a ser utilizado bajo prescripción médica.
Cada ampolla de 2 mL contiene 2 mg de clemastina (1,0 mg/mL)

Las inyecciones intra-arteriales deben evitarse estrictamente.
La inyección intravenosa debe aplicarse lentamente (durante 2 a 3 minutos).

Adultos

La dosis usual es 1 ampolla (2 mg/2 mL) por vía intravenosa o intramuscular en la mañana y tarde.

Para uso profiláctico administrar lentamente una ampolla (2mL) por vía intravenosa inmediatamente antes de la posible ocurrencia de una reacción anafiláctica o histamínica. La solución de la ampolla puede ser diluida con solución salina isotónica o solución de glucosa 5% en proporción 1:5.

Niños de un año de edad y mayores:
0,025mg/Kg diarios por inyección intramuscular dividido en dos dosis.

Sobredosis

Signos y Síntomas

Los efectos de la sobredosis por antihistamínicos pueden variar desde depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) a la estimulación, por ejemplo, la disminución del nivel de conciencia, excitabilidad, alucinaciones o



convulsiones. Se pueden desarrollar síntomas anticolinérgicos como boca seca, midriasis o rubefacción, trastornos gastrointestinales y taquicardia.

TAVEGYL COMPRIMIDOS

Dosis y administración

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis usual es 1 tableta en la mañana y en la noche. A menos que su médico indique lo contrario, no debe tomar más de 6 tabletas durante 24 horas. La dosis más alta es 2 tabletas en la misma toma.

Niños de 6 a 12 años: La dosis usual es $\frac{1}{2}$ a 1 tableta la cual debe ser tomada en la mañana y en la noche.

Máxima duración de uso: Tavegyl comprimidos no debe ser usado por más de 14 días sin consultar a un doctor.

Las tabletas deben ser tomadas con agua antes de las comidas. No exceder la dosis recomendada.

Sobredosis

Signos y Síntomas

Los efectos de la sobredosis por antihistamínicos pueden variar desde depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) a la estimulación, por ejemplo, la disminución del nivel de conciencia, excitabilidad, alucinaciones o convulsiones. Se pueden desarrollar síntomas anticolinérgicos como boca seca, midriasis o rubefacción, trastornos gastrointestinales y taquicardia.

Nuevas indicaciones:

TAVEGYL AMPOLLAS

Antihistamínico.

Usos

Tavegyl ampollas está indicado como un adyuvante en shock anafiláctico o anafilactoide y edema angioneurótico. También está indicado en la prevención o tratamiento de reacciones alérgicas y pseudoalérgicas, por ejemplo, a medios de contraste.



TAVEGYL COMPRIMIDOS

Antihistamínico.

Usos

Tavegyl comprimidos está indicado para el alivio de la fiebre del heno y otras rinitis alérgicas, urticaria de varios orígenes, incluyendo urticaria dermatográfica, picazón, prurito dermatoso, picaduras de insectos y picaduras.

También está indicado con un adjuvante en eczema agudo y crónico, dermatitis de contacto y erupciones asociadas al uso de medicamentos.

Nuevas precauciones y advertencias:

TAVEGYL AMPOLLAS

Información para prescribir:

Precauciones y Advertencias:

Use con precaución en personas mayores, quienes son más propensos a experimentar eventos adversos tales como excitación paradójica. Evitar el uso en pacientes mayores que presentan confusión. No exceder la dosis recomendada y la duración de uso sin consultar a un profesional de la salud. Los antihistamínicos deben ser administrados con precaución en pacientes con:

- Epilepsia o historia de convulsiones
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Úlcera péptica estenosante
- Obstrucción piloroduodenal
- Hipertrofia prostática con retención urinaria y obstrucción del cuello de la vejiga

La formulación contiene:

Sorbitol: Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Etanol (alcohol): Este producto medicinal contiene 140 mg de etanol por cada 2 mL. Es perjudicial para quienes sufren de alcoholismo. Debe considerarse en niños y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.



Efectos para realizar actividades que requieren juicio o habilidades cognitivas y motoras

Se debe recomendar al paciente que no conduzca ni opere maquinaria si está afectado por mareos o somnolencia.

Embarazo y lactancia

No hay datos adecuados de uso de la clemastina en mujeres embarazadas. Este producto no debe ser usado durante el embarazo a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto.

Tavegyl no debe ser usado durante la lactancia a menos que los potenciales beneficios para la madre superen el riesgo para el infante.

Información para el consumidor:

Consulte primero con su doctor si usted está embarazada o en período de lactancia.

TAVEGYL COMPRIMIDOS

Precauciones y Advertencias:

Use con precaución en personas mayores, quienes son más propensos a experimentar eventos adversos tales como excitación paradójica. Evitar el uso en pacientes mayores que presentan confusión. No exceder la dosis recomendada y la duración de uso sin consultar a un profesional de la salud.

Los antihistamínicos deben ser administrados con precaución en pacientes con:

- **Epilepsia o historia de convulsiones**
- **Glaucoma de ángulo cerrado**
- **Úlcera péptica estenosante**
- **Obstrucción piloroduodenal**
- **Hipertrofia prostática con retención urinaria y obstrucción del cuello de la vejiga**

La formulación contiene:

Lactosa: Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este producto.

**Efectos para realizar actividades que requieren juicio o habilidades cognitivas y motoras**

Se debe recomendar al paciente que no conduzca ni opere maquinaria si está afectado por mareos o somnolencia.

Embarazo y lactancia

No hay datos adecuados de uso de la clemastina en mujeres embarazadas. Este producto no debe ser usado durante el embarazo a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto.

Tavegyl no debe ser usado durante la lactancia a menos que los potenciales beneficios para la madre superen el riesgo para el infante.

Nuevas precauciones y advertencias:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy rara ($<1/10.000$).

Clasificación sistema órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmune	Rara	Shock anafiláctico Reacciones de Hipersensibilidad
Trastorno psiquiátrico	Rara	Excitabilidad, especialmente en niños
Trastorno del sistema nervioso	Común	Fatiga, Sedación
	No Común	Mareo
	Rara	Dolor de cabeza
Trastornos cardiacos	Muy rara	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Dispnea
Trastorno gastrointestinal	Rara	Dolor abdominal Náuseas



		Boca seca
	Muy rara	Estreñimiento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rara	Rash cutáneo

Nuevas interacciones:

Los antihistamínicos potencian los efectos de otros medicamentos que causan sedación/somnolencia (depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)), incluyendo hipnóticos, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs), antidepresivos, ansiolíticos, analgésicos opioides y alcohol.

Como la clemastina tiene alguna actividad anticolinérgica, pueden ser potenciados los efectos de algunos medicamentos anticolinérgicos por ejemplo la atropina, antidepresivos tricíclicos.

3.1.2.8 BLEOMICINA POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION VIAL POR 15UI

Expediente : 20010927
 Radicado : 2016164510 / 2017113759
 Fecha : 10/08/2017
 Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada vial contiene 15UI de Bleomicina sulfato equivalente a bleomicina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a una solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas carcinoma testicular y linfomas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la bleomicina, embarazo, grupos étnicos menores hasta cuando se demuestre su inocuidad. Reacciones de tipo anafiláctico concomitantes. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas, renales y pulmonares. Uso concomitante con otros antineoplásicos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005928, emitido





mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas carcinoma testicular y linfomas, uso pediátrico en las indicaciones oncológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 03 de 2017 Segunda Parte SEMPB, numeral 3.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Agente alternativo como coadyuvante en el tratamiento de rescate en pacientes con carcinoma de células escamosas carcinoma testicular y linfoma en adultos y niños

La Sala recomienda que para el nuevo grupo etario incluido en la indicación se realice seguimiento especial. La anterior recomendación se hace a todos los productos que tengan como principio activo bleomicina.

Igualmente, enviar al grupo de farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos la nueva información de seguridad y eficacia que se genere de este seguimiento y a la luz del estado del arte.

3.1.2.9 XTANDI ® 40 MG

Expediente : 20067345
Radicado : 20181104475 / 20181203250
Fecha : 03/10/2018
Interesado : Astellas Farma Colombia S.A.S.

Composición: Cada capsula blanda contiene 40mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Capsula Blanda

Indicaciones: Xtandi está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).





Contraindicaciones: Xtandi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de composición y en mujeres que están o puedan quedar embarazadas.

Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición 2018040307 con el fin de que se modifique el artículo primero de la siguiente manera:

De:

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (NM-CRPC) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT ≤ 10 meses.

A:

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (NM-CRRC) no metastásico de alto riesgo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica la indicación del Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1., dado que las indicaciones se establecieron de acuerdo a los criterios de inclusión de los estudios clínicos presentados y los resultados obtenidos, por tanto se desconoce la eficacia y seguridad del medicamento en pacientes con estados funcionales por fuera de ECOG 0-1.

3.1.2.10 EPIDUO® FORTE

Expediente : 20094014





Radicado : 20181100306 / 20181203571
Fecha : 04/10/2018
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada 100g de Gel 0.3g de Adapaleno + 2.5g de Peróxido de Benzoilo

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Indicado para el tratamiento cutáneo del acné vulgaris moderado a grave, cuando se presentan comedones, pápulas y pústulas.

Contraindicaciones: No aplique epiduo forte gel sobre la piel dañada o eczematosa. Se debe esperar la recuperación de la piel antes de empezar el uso de epiduo forte gel. Evite el contacto con los ojos, la boca, fosas nasales o membranas mucosas. En caso de contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua templada. Se debe evitar la exposición excesiva a la luz solar y a las lámparas ultravioleta. Evite aplicar el producto sobre el cabello y sobre fibras textiles teñidas debido al riesgo de decoloración. Lávese las manos cuidadosamente después de aplicar el producto. Si se produce una reacción de alergia, o irritación grave de la piel, interrumpir el uso y consultar su médico. Epiduo forte no deberá utilizarse durante el embarazo.

Si usted descubre que está embarazada durante el tratamiento con epiduo forte, el tratamiento debería interrumpirse y usted deberá informar esto a su médico. Epiduo forte puede utilizarse durante la lactancia, pero no se debe aplicar en el pecho para evitar el riesgo de contacto con el bebé. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010113 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.1.2.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de posología
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión P53533
- Información para prescribir versión P53533



Nueva dosificación:

Posología

Epiduo Forte debe aplicarse una vez al día por la noche, en la totalidad de las áreas del rostro y/o del tronco afectadas por el acné, sobre una piel limpia y seca.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte no ha sido evaluado en niños menores de 12 años de edad.

Población anciana

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte no han sido evaluadas en pacientes ancianos de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal y hepática

Epiduo Forte no se ha estudiado en pacientes que padecen insuficiencia renal o hepática.

Modo de administración

Uso por vía cutánea solamente.

Se debe aplicar una capa delgada de gel con la punta de los dedos, evitando el contacto con los ojos, boca, labios, fosas nasales o membranas mucosas.

Los pacientes deben lavarse las manos tras cada aplicación del medicamento.

Se pueden emplear productos cosméticos una vez que el medicamento se haya secado en la piel. Si se produjera irritación, se debería aconsejar a los pacientes el uso de cremas hidratantes no comedogénicas. Discontinuar el tratamiento si se experimenta una respuesta inflamatoria local severa. Reiniciar el tratamiento cuando la reacción haya disminuido, aplicando la preparación con menor frecuencia (por ejemplo, día por medio).

El médico será el que determine la duración del tratamiento en cada caso individual, basándose en el estado clínico global del paciente, incluido el riesgo de formación de cicatrices y la respuesta clínica al tratamiento. La mejoría temprana de los síntomas aparece tras 1 a 4 semanas de tratamiento. Dado que el riesgo de formación de cicatrices permanentes secundario a las lesiones del acné es mayor en los pacientes con acné grave, está justificado aumentar el grado de vigilancia clínica de estos pacientes para garantizar una respuesta terapéutica suficiente al tratamiento con Epiduo Forte.

Nueva indicación:



Epiduo Forte está indicado en el tratamiento cutáneo de las formas moderadas o graves del acné vulgar, como el acné inflamatorio y en la prevención y reducción de cicatrices del acné.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Epiduo Forte no debe aplicarse sobre piel dañada, ya sea piel lastimada (con cortes o abrasiones) o sobre la piel eccematosa o con quemadura solar.

Epiduo Forte no debe entrar en contacto con los ojos, los labios, la boca, fosas nasales o membranas mucosas. Si el producto entra en el ojo, enjuagar inmediatamente con agua templada.

Este producto contiene propilenglicol (E1520) el cual puede ocasionar irritación de la piel.

Si se produce una reacción que sugiera sensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, el uso de Epiduo Forte debe interrumpirse.

La exposición excesiva a la luz solar o a la radiación UV (lámparas solares) debería evitarse.

Epiduo Forte no debe entrar en contacto con ningún material coloreado incluyendo el cabello o géneros teñidos ya que puede producir decoloración o blanqueamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas características observadas con un tratamiento de Epiduo Forte se cuentan reacciones leves a moderadas en el sitio de aplicación, tales como irritación de la piel que incluye exfoliación de la piel, piel seca, eritema y quemadura ⁽¹⁾/ardor. Estas reacciones suelen ocurrir en una etapa temprana de tratamiento y su intensidad disminuye con el tiempo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están clasificadas por Sistema de clase de Órganos y por frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a <

1/10), poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$, raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\,000$), de frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) y fueron notificadas con el uso de Epiduo Forte en un estudio clínico controlado con vehículo en fase III (ver la tabla 3).

Tabla 3 Resumen de reacciones adversas

Sistema de Clase de Órganos (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Eritema del párpado
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Parestesias (hormigueo en el sitio de aplicación)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Irritación de la piel, eczema, sensación de ardor en piel, dermatitis atópica
	Poco frecuentes	Prurito, erupción, piel seca

Además de las anteriores, se han notificado otras reacciones con Epiduo gel (adapaleno al 0,1 %/peróxido de benzoilo al 2,5 %), la combinación fija previamente aprobada de adapaleno y peróxido de benzoilo:

- Ensayos clínicos:

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con Epiduo gel son la dermatitis de contacto irritativa (frecuente) y la quemadura solar (poco frecuente).

- Datos de farmacovigilancia:

Los eventos adversos reportados después de la aprobación de Epiduo a nivel internacional han sido los siguientes:

Trastornos oculares: edema palpebral.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: sensación de opresión en la garganta, disnea ⁽²⁾

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dolor en la piel, dermatitis alérgica de contacto, hinchazón de cara, ampolla (vesículas), cambio de color de la piel, reacción anafiláctica ⁽²⁾.



(1) La mayoría de los casos de quemaduras en sitios de aplicación fueron quemaduras superficiales, mientras que en pocos casos se han reportado quemaduras de segundo grado o quemaduras graves.

(2) Las reacciones anafilácticas incluyen erupciones cutáneas generalizadas o reacciones cutáneas asociadas con trastornos respiratorios representados principalmente por edemas, sensación de opresión en la garganta, disnea y urticaria

Tales eventos han sido incluidos debido a su gravedad, a su relación causal con Epiduo o a su frecuencia de notificación. Los eventos adversos posteriores a la comercialización se han notificado de manera espontánea a partir de una población de tamaño desconocido, por lo que no pueden realizarse estimaciones sobre su frecuencia.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacciones con Epiduo Forte.

Basándose en la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoílo, no se conocen interacciones con otros medicamentos que puedan utilizarse por vía cutánea y conjuntamente con Epiduo Forte. Sin embargo, no deben utilizarse de forma simultánea otros retinoides, peróxido de benzoílo o fármacos que tienen un mecanismo de acción similar. Se debe tener precaución si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o reseccantes, ya que éstos pueden producir irritación adicional con Epiduo Forte.

La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja y por lo tanto, la interacción con otros medicamentos sistémicos es poco probable.

La penetración percutánea del peróxido de benzoílo en la piel es baja y la sustancia se metaboliza completamente en ácido benzoico, que se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones potenciales de peróxido de benzoílo con medicamentos sistémicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones “prevención y reducción de cicatrices del acné” puesto que el estudio adicional presentado es de poca casuística y los resultados no son estadísticamente significativos por lo que no





muestra evidencia de que los principios activos tengan utilidad en la regresión de lesiones cicatriciales.

Por lo anterior, la Indicación debe quedar únicamente así:

Nueva indicación:

Epiduo Forte está indicado en el tratamiento cutáneo de las formas moderadas o graves del acné vulgar, como el acné inflamatorio.

Nueva dosificación:

Posología

Epiduo Forte debe aplicarse una vez al día por la noche, en la totalidad de las áreas del rostro y/o del tronco afectadas por el acné, sobre una piel limpia y seca.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte no ha sido evaluado en niños menores de 12 años de edad.

Población anciana

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte no han sido evaluadas en pacientes ancianos de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal y hepática

Epiduo Forte no se ha estudiado en pacientes que padecen insuficiencia renal o hepática.

Modo de administración

Uso por vía cutánea solamente.

Se debe aplicar una capa delgada de gel con la punta de los dedos, evitando el contacto con los ojos, boca, labios, fosas nasales o membranas mucosas.

Los pacientes deben lavarse las manos tras cada aplicación del medicamento.

Se pueden emplear productos cosméticos una vez que el medicamento se haya secado en la piel. Si se produjera irritación, se debería aconsejar a los pacientes el uso de cremas hidratantes no comedogénicas. Discontinuar el tratamiento si se experimenta una respuesta inflamatoria local severa. Reiniciar el tratamiento cuando la reacción haya disminuido, aplicando la preparación con menor frecuencia (por ejemplo, día por medio).



El médico será el que determine la duración del tratamiento en cada caso individual, basándose en el estado clínico global del paciente, incluido el riesgo de formación de cicatrices y la respuesta clínica al tratamiento. La mejoría temprana de los síntomas aparece tras 1 a 4 semanas de tratamiento. Dado que el riesgo de formación de cicatrices permanentes secundario a las lesiones del acné es mayor en los pacientes con acné grave, está justificado aumentar el grado de vigilancia clínica de estos pacientes para garantizar una respuesta terapéutica suficiente al tratamiento con Epiduo Forte.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Epiduo Forte no debe aplicarse sobre piel dañada, ya sea piel lastimada (con cortes o abrasiones) o sobre la piel eccematosa o con quemadura solar.

Epiduo Forte no debe entrar en contacto con los ojos, los labios, la boca, fosas nasales o membranas mucosas. Si el producto entra en el ojo, enjuagar inmediatamente con agua templada.

Este producto contiene propilenglicol (E1520) el cual puede ocasionar irritación de la piel.

Si se produce una reacción que sugiera sensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, el uso de Epiduo Forte debe interrumpirse.

La exposición excesiva a la luz solar o a la radiación UV (lámparas solares) debería evitarse.

Epiduo Forte no debe entrar en contacto con ningún material coloreado incluyendo el cabello o géneros teñidos ya que puede producir decoloración o blanqueamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas características observadas con un tratamiento de Epiduo Forte se cuentan reacciones leves a moderadas en el sitio de aplicación, tales como irritación de la piel que incluye exfoliación de la piel, piel seca,



eritema y quemadura ⁽¹⁾/ardor. Estas reacciones suelen ocurrir en una etapa temprana de tratamiento y su intensidad disminuye con el tiempo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están clasificadas por Sistema de clase de Órganos y por frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), de frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) y fueron notificadas con el uso de Epiduo Forte en un estudio clínico controlado con vehículo en fase III.

Tabla 3 Resumen de reacciones adversas

Sistema de Clase de Órganos (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Eritema del párpado
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Parestesias (hormigueo en el sitio de aplicación)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Irritación de la piel, eczema, sensación de ardor en piel, dermatitis atópica
	Poco frecuentes	Prurito, erupción, piel seca

Además de las anteriores, se han notificado otras reacciones con Epiduo gel (adapaleno al 0,1 %/peróxido de benzoilo al 2,5 %), la combinación fija previamente aprobada de adapaleno y peróxido de benzoilo:

- Ensayos clínicos:

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con Epiduo gel son la dermatitis de contacto irritativa (frecuente) y la quemadura solar (poco frecuente).

- Datos de farmacovigilancia:

Los eventos adversos reportados después de la aprobación de Epiduo a nivel internacional han sido los siguientes:

Trastornos oculares: edema palpebral.





Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: sensación de opresión en la garganta, disnea ⁽²⁾

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dolor en la piel, dermatitis alérgica de contacto, hinchazón de cara, ampolla (vesículas), cambio de color de la piel, reacción anafiláctica ⁽²⁾.

⁽¹⁾ La mayoría de los casos de quemaduras en sitios de aplicación fueron quemaduras superficiales, mientras que en pocos casos se han reportado quemaduras de segundo grado o quemaduras graves.

⁽²⁾ Las reacciones anafilácticas incluyen erupciones cutáneas generalizadas o reacciones cutáneas asociadas con trastornos respiratorios representados principalmente por edemas, sensación de opresión en la garganta, disnea y urticaria

Tales eventos han sido incluidos debido a su gravedad, a su relación causal con Epiduo o a su frecuencia de notificación. Los eventos adversos posteriores a la comercialización se han notificado de manera espontánea a partir de una población de tamaño desconocido, por lo que no pueden realizarse estimaciones sobre su frecuencia.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacciones con Epiduo Forte.

Basándose en la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoílo, no se conocen interacciones con otros medicamentos que puedan utilizarse por vía cutánea y conjuntamente con Epiduo Forte. Sin embargo, no deben utilizarse de forma simultánea otros retinoides, peróxido de benzoílo o fármacos que tienen un mecanismo de acción similar. Se debe tener precaución si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o reseccantes, ya que éstos pueden producir irritación adicional con Epiduo Forte.

La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja y por lo tanto, la interacción con otros medicamentos sistémicos es poco probable.

La penetración percutánea del peróxido de benzoílo en la piel es baja y la sustancia se metaboliza completamente en ácido benzoico, que se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones potenciales de peróxido de benzoílo con medicamentos sistémicos.





Adicionalmente, el inserto y la información para prescribir se recomiendan negar puesto que no se ajustan al presente concepto.

3.1.2.11 SUTENT® CÁPSULAS 12.5 mg

Expediente : 19968255
Radicado : 20181042843 / 20181202142
Fecha : 02/10/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada cápsula contiene 12.5mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Tratamiento de los tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) luego del fracaso del tratamiento con imatinib, debido a resistencia o intolerancia". Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico y para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados del páncreas (NET).

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad al sunitinib maleato o a cualquier otro constituyente de las cápsulas de sutent. Hepatotoxicidad, disfunción ventricular izquierda y trastornos hemorrágicos. Embarazo (categoría D).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008013 emitido mediante Acta No. 06 de 2018, numeral 3.1.2.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto basado en CDS versión 39.0 v2 de 08 de Marzo del 2017

Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB

Página 239 de 581

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- Información para prescribir basado en CDS versión 39.0 v2 de 08 de Marzo del 2017

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Para TEGI y CCRM, la dosis recomendada de sunitinib es 50 mg tomada oralmente todos los días, durante 4 semanas consecutivas, seguidas por un período de descanso de 2 semanas (Régimen 4/2), para abarcar un ciclo completo de 6 semanas.

Para el tratamiento adyuvante de CCR, la dosis recomendada de sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día en un Cronograma 4/2 durante nueve ciclos de 6 semanas (aproximadamente 1 año).

Para TNEp, la dosis recomendada de sunitinib es 37,5 mg una vez al día vía oral sin periodo de reposo programado.

Sunitinib se puede ingerir con o sin alimentos.

Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomarse una dosis adicional. El paciente debe tomarse la dosis usual prescrita el día siguiente.

Modificación de la dosis

Seguridad y tolerabilidad

Para TEGI y CCRM, las dosis se pueden modificar, según la seguridad y tolerabilidad individuales, en incrementos o decrementos de 12,5 mg hasta subir a 75 mg o disminuir hasta 25 mg.

Para el tratamiento adyuvante de CCR, se pueden aplicar modificaciones de dosis en disminuciones de 12,5 mg, según la seguridad y tolerabilidad individual, hasta 37,5 mg. La dosis máxima administrada en el estudio de Fase 3 adyuvante de CCR fue de 50 mg al día.

Para TNEp, se pueden aplicar modificaciones de la dosis en incrementos o decrementos de 12,5 mg con base en la seguridad y tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio de Fase 3 de TNEp fue 50 mg diarios.

De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual podrían requerirse interrupciones de la dosis.



Nuevas indicaciones: Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) luego del fracaso del tratamiento con imatinib, debido a resistencia o intolerancia. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM) y para el tratamiento de sujetos con tumores neuroendocrinos bien diferenciados del páncreas (TNEp).

Sunitinib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de carcinoma de células renales (CCR) recurrente luego de una nefrectomía.

Nuevas precauciones y advertencias:
Hepatotoxicidad, disfunción ventricular izquierda y trastornos hemorrágicos.

Eventos de sangrado emergente durante el tratamiento ocurrieron en 18% de los sujetos que recibieron sunitinib en la fase de tratamiento doble ciego de un estudio de TEGI, comparado con 17% de los sujetos que recibieron placebo. En los sujetos que recibían sunitinib para el tratamiento de CCRM (Carcinoma de Células Renales Metastásico) no tratado previamente (naïve), el 39% de los sujetos tuvieron eventos de sangrado, comparado con 11% de los sujetos que recibían interferón- α (IFN- α). Diecisiete (4,5%) de los sujetos en sunitinib versus 5 (1,7%) de los sujetos en IFN- α experimentaron eventos hemorrágicos Grado 3 o mayores. De los sujetos que recibían sunitinib para CCRM resistente a citocina, 26% experimentó sangrado. De los pacientes que recibían sunitinib para el tratamiento adyuvante de CCR, un 30,7% presentó eventos de sangrado en comparación con un 8,2% de los pacientes que recibieron placebo. Los eventos hemorrágicos, excluida epistaxis, ocurrieron en 21,7% de los sujetos que estaban recibiendo sunitinib en el estudio de Fase 3 de TNEp comparados con el 9,85% de los sujetos que estaban recibiendo placebo. Los exámenes habituales para evaluar estos eventos, incluyen recuento sanguíneo completo y examen físico.

Cardiovasculares

Eventos cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia del miocardio e infarto de miocardio, algunos de los cuales fueron fatales, han sido informados a través de la experiencia post-mercadeo. Utilice sunitinib con precaución en pacientes que corran riesgo de sufrir, o que tengan antecedentes de haber sufrido, estas patologías. En los estudios clínicos ocurrieron disminuciones >20% y valores por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) de la fracción de eyección



ventricular izquierda (FEVI), en aproximadamente el 2% de los sujetos con TEGI tratados con sunitinib, en el 4% de los sujetos con CCRM resistente a citocina y en el 2% de los sujetos tratados con placebo. Estos descensos en la FEVI no fueron progresivos y frecuentemente mejoraron a medida que continuaba el tratamiento.

En el estudio de CCRM sin tratamiento previo (naïve), el 27% y 15% de los sujetos en tratamiento con sunitinib e IFN- α , respectivamente, tuvieron un valor de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad (Lower Limit of Normal-LLN). Dos sujetos (<1%), que recibieron sunitinib, fueron diagnosticados con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En el estudio sobre tratamiento adyuvante de CCR, se informó una disminución de la fracción de eyección por toda causa en un 1,3% de los pacientes en el grupo con sunitinib y en un 2,0% de los pacientes en el grupo con placebo. Ningún paciente que haya recibido sunitinib fue diagnosticado con ICC

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy común informada en ensayos clínicos de sujetos con tumores sólidos, incluidos principalmente TEGI y CCR resistente a citocina². La dosis de sunitinib se redujo o retrasó temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. A ninguno de ellos se le discontinuó el tratamiento con sunitinib. Se observó hipertensión severa (sistólica >200 mm Hg o diastólica >110 mm Hg) en el 4,7% de esta población de pacientes. Hipertensión se informó en aproximadamente el 33,9% de los sujetos que recibían sunitinib para el tratamiento de CCRM sin tratamiento previo (naïve), comparado con el 3,6% de los sujetos que recibían IFN- α . La hipertensión severa se presentó en el 12% de los sujetos que recibían sunitinib sin tratamiento previo y en <1% de los sujetos que recibían IFN- α . Se informó hipertensión en 36,9% de los pacientes que recibían sunitinib y en 11,8% de los pacientes con placebo en el estudio sobre el tratamiento adyuvante de CCR. La hipertensión relacionada con el tratamiento fue informada en 26,5% de los sujetos que estaban recibiendo sunitinib en el estudio de Fase 3 de TNEp, comparados con el 4,9% de los pacientes que estaban recibiendo placebo. Se presentó hipertensión severa en el 10% de los sujetos con TNEp bajo tratamiento con sunitinib y en 3% de los sujetos con placebo. Los sujetos deben ser sometidos a una detección para hipertensión y controlados en la forma más apropiada. Se recomienda la suspensión temporal en los sujetos con hipertensión severa, que no estén siendo controlados con manejo médico. El tratamiento se puede reasumir cuando la hipertensión esté apropiadamente controlada.





Disfunción tiroidea

Se recomienda la medición basal de la función tiroidea por el laboratorio y en el caso de los sujetos con hipotiroidismo o hipertiroidismo, estos deben ser tratados antes de iniciar el manejo con sunitinib, según la práctica médica estándar. Durante el tratamiento con sunitinib, todos los sujetos deben ser cuidadosamente observados para la aparición de signos o síntomas de disfunción tiroidea. Los sujetos con signos o síntomas sugestivos de disfunción tiroidea, deben ser monitoreados con exámenes de laboratorio de función tiroidea y se deben tratar de acuerdo con la práctica médica estándar.

Hipotiroidismo adquirido emergente durante el tratamiento, se observó en el 6,2% de los sujetos con TEGI que recibían sunitinib versus 1% con placebo. Hipotiroidismo fue informado como un evento adverso en el 16% de los sujetos en tratamiento con sunitinib del estudio de sujetos con CCRM sin tratamiento previo (naïve) y en 3 sujetos (<1%) en el brazo del IFN- α , y en el 4% de los sujetos durante los 2 estudios de CCRM resistente a citocina. Adicionalmente, en el 2% de los sujetos con CCRM resistente a citocina se informaron aumentos de la hormona estimuladora de la tiroides (TSH). En total, el 7% de la población con CCRM resistente a citocina tuvo evidencia clínica o de laboratorio de hipotiroidismo emergente del tratamiento. En el estudio sobre el tratamiento adyuvante de CCR, se informó hipotiroidismo como un evento adverso en 18,0% de los pacientes que recibían sunitinib y en 1,3% de los pacientes con placebo. En el estudio de Fase 3 de TNEp, se informó hipotiroidismo en 6 (7,2%) sujetos que estaban recibiendo sunitinib y en 1 (1,2) sujeto que estaba recibiendo placebo.

Casos de hipertiroidismo, algunos seguidos por hipotiroidismo, se han informado en ensayos clínicos y durante la experiencia post-mercadeo.

Nuevas reacciones adversas:

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas al medicamento (RAM) por clasificación por órganos y sistemas (SOC) de estudios con agente único (N = 7527) en CCR avanzado, TEGI, TNEp, tratamiento adyuvante de CCR y de la experiencia posterior a la comercialización. Se utilizó un conjunto de datos que combinó los 12 estudios de agentes únicos en las indicaciones comercializadas para calcular la causalidad. Las RAM se enumeran dentro de cada SOC en orden de gravedad médica decreciente o importancia clínica.





Las frecuencias de RAM que se presentan en esta sección representan las frecuencias de los eventos que se produjeron en sujetos tratados con sunitinib, sin tomar en cuenta la evaluación de causalidad.

Las reacciones adversas serias más importantes, asociadas con el tratamiento de pacientes con tumores sólidos* con sunitinib fueron, embolia pulmonar, trombocitopenia, hemorragia tumoral, neutropenia febril e hipertensión (ver la sección 4.4).

Las RAM más comunes de cualquier grado, incluyeron: Fatiga; trastornos gastrointestinales, tales como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; cambios en la coloración de la piel; erupción cutánea; eritrodisestesia palmoplantar; piel seca; cambios en el color del cabello; inflamación mucosa, astenia, disgeusia, anorexia e hipertensión. Fatiga, hipertensión y neutropenia, fueron las RAM más comunes, con una severidad máxima de Grado 3, y lipasa aumentada fue RAM con una severidad máxima de Grado 4, que ocurrió más frecuentemente en sujetos con tumores sólidos.

Epistaxis fue la RAM hemorrágica más frecuente, siendo informada en aproximadamente la mitad de los sujetos con tumores sólidos* que experimentaron eventos hemorrágicos (ver la Sección 4.4).

En los estudios clínicos de sunitinib, se observaron convulsiones en sujetos con evidencia radiológica de metástasis cerebrales. Adicionalmente, hubo informes (<1%), algunos fatales, de sujetos que presentaron convulsiones y evidencia radiológica de SLPR (ver la sección 4.4).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e Infestaciones

Se han informado casos de infecciones serias (con o sin neutropenia), en ocasiones con resultado mortal. Las infecciones observadas con el tratamiento con sunitinib son infecciones que normalmente se ven en pacientes con cáncer, por ejemplo, infecciones respiratorias (p. ej., neumonía, bronquitis), infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel (p. ej., celulitis), sepsis/choque séptico y abscesos (p. ej., orales, genitales, anorrectales, cutáneos, de las extremidades, viscerales). Las infecciones pueden ser bacterianas, virales o fúngicas. Se han informado casos raros de fascitis necrotizante, incluido del perineo, algunas veces mortal.





Trastornos del Sistema Linfático y la Sangre

Se han informado casos raros de microangiopatía trombótica, en ocasiones con resultado mortal. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; luego de la resolución, es posible que se reanude el tratamiento a discreción del médico tratante.

Trastornos Vasculares

Eventos tromboembólicos arteriales (ETA)

Se han informado casos de eventos tromboembólicos arteriales (ETA), algunas veces mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los eventos más frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con ETA, además de la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluyeron hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV)

En la fase de tratamiento doble ciego en un estudio TEGI, 7 pacientes (3%) bajo sunitinib y ninguno bajo placebo experimentaron ETV; 5 de los 7 fueron trombosis venosas profundas (TVP) de Grado 3 y 2 fueron de Grado 1 o 2. A cuatro de esos 7 sujetos con TEGI, se les discontinuó el tratamiento después de la primera observación de TVP. Trece pacientes (3%) que recibían sunitinib para el tratamiento de CCRM sin tratamiento previo (naïve) y 4 (2%) pacientes en los 2 estudios de CCRM resistentes a citocina, tuvieron informes de ETV. Nueve de esos pacientes tuvieron embolia pulmonar, 1 fue de Grado 2 y 8 fueron de Grado 4, y ocho pacientes tuvieron TVP, 1 de Grado 1, 2 de Grado 2, 4 de

Grado 3 y 1 de Grado 4. Un paciente con embolia pulmonar en el estudio de CCRM resistente a citocina requirió la interrupción de la dosis. Entre los sujetos que recibían IFN- α para el tratamiento de CCRM naïve, ocurrieron 6 (2%) ETV; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de Grado 3 y 5 (1%) pacientes tuvieron embolia pulmonar, todos Grado 4. En el tratamiento adyuvante del estudio de CCR, se informó embolia pulmonar en 2,0% de los pacientes que recibían sunitinib y en 0,7% de los pacientes que recibían placebo. Se informó TVP en 0,3% de los pacientes que recibía sunitinib y placebo.

La embolia pulmonar se informó en aproximadamente el 2,2% de los pacientes con tumores sólidos, que recibían sunitinib. Ninguno de esos eventos resultó en una interrupción del tratamiento con sunitinib; sin embargo, en unos pocos casos hubo





una reducción temporal de la dosis o un retraso del tratamiento. Después de reanudar el tratamiento, no se presentaron eventos de embolia pulmonar en estos sujetos.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Se han informado casos raros de miopatía y/o rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, en ocasiones con resultado fatal. La mayoría de estos pacientes tenían factores de riesgo preexistentes y/o recibían medicamentos concomitantes conocidos por estar asociados con estas reacciones adversas. Los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular se deben manejar según la práctica médica estándar.

Seguridad a Largo Plazo en CCR

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCR metastásico se analizó en 9 estudios clínicos completados en los contextos de tratamiento de primera línea, con resistencia a bevacizumab y con resistencia a citoquinas. Los análisis incluyeron 5739 pacientes, de los cuales 807 (14%) fueron tratados durante ≥ 2 años hasta 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se asoció con tipos nuevos ni con aumento en la severidad de los eventos adversos relacionados con el tratamiento y exceptuando al hipotiroidismo, la toxicidad no fue acumulativa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones puesto que el análisis presentado de calidad de vida no permite concluir sobre un balance riesgo beneficio favorable.

3.1.2.12 CELLCEPT CÁPSULAS 250 mg

Expediente : 204751 /
Radicado : 2017127290 / 20181111957 / 20181206881
Fecha : 08/10/2018
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada Cápsula Dura contiene 250mg de Micofenolato de Mofetilo



Forma farmacéutica: Capsula dura, Tableta

Indicaciones: Para la profilaxis del rechazo de organos y para el tratamiento del rechazo de organos resistente en pacientes sometidos al trasplante renal, durante la fase aguda, debe utilizarse concomitantemente con ciclosporinas y corticosteroides. Profilaxis del rechazo agudo en pacientes sometidos al trasplante cardiaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Prevencion del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a alotrasplante hepatico.

Contraindicaciones:

Se han descrito reacciones alérgicas a cellcept. Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al mmf o al ácido micofenólico (mpa).

Cellcept está contraindicado durante el embarazo debido a su capacidad mutagénica y teratogénica.

Cellcept está contraindicado en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no usen métodos anticonceptivos sumamente eficaces.

Cellcept está contraindicado en mujeres que estén amamantando a sus hijos.

Advertencias y precauciones:

Generales:

Neoplasias:

Como ocurre con todos los tratamientos inmunodepresores politerápicos, los pacientes que reciben cellcept como parte de un régimen inmunodepresor corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en especial cutáneas. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Al igual que en todos los pacientes con riesgo elevado de presentar un cáncer cutáneo, se limitará la exposición a la luz solar y a los rayos uv utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un factor de protección elevado.

Infecciones:





Una inmunodepresión excesiva puede elevar también la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, las infecciones mortales y la septicemia. También es posible la reactivación de una virosis latente, por ejemplo una reactivación de la hepatitis b o la hepatitis c, o de infecciones causadas por poliomavirus. Se han descrito casos de hepatitis debidos a una reactivación de la hepatitis b o la hepatitis c en pacientes portadores tratados con inmunodepresores. Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (lemp) asociada al virus jc, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con cellcept. Los casos notificados presentaban generalmente factores de riesgo de lemp, incluidos los tratamientos inmunodepresores y la afectación de la función inmunitaria. Los médicos que traten a pacientes inmunodeprimidos han de considerar la posibilidad de una lemp en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas nerviosos; se debe considerar que está clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

Durante la administración de cellcept tras un trasplante renal se ha observado nefropatía asociada al virus bk. Esta infección puede tener consecuencias graves, a veces incluso la pérdida del injerto renal. La vigilancia de los pacientes puede ayudar a detectar a aquellos con riesgo de sufrir una nefropatía asociada al virus bk. Se considerará la posibilidad de reducir la inmunodepresión en los pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus bk.

Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de igg en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.





Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

Sangre y sistema inmunitario:

Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja en pacientes tratados con cellcept en asociación con otros inmunodepresores. No se conoce el mecanismo por el que el mmf induce una aplasia pura de la serie roja; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunodepresores y sus combinaciones en regímenes inmunodepresores. En algunos casos, la aplasia pura de la serie roja fue reversible después de reducir la dosis de cellcept o de interrumpir su administración. Ahora bien, la reducción de la inmunodepresión puede comportar riesgos para el injerto en los pacientes receptores de trasplantes.

Se debe indicar a los pacientes tratados con cellcept que comuniquen inmediatamente cualquier indicio de infección, la aparición imprevista de hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

En los pacientes que reciben cellcept se realizará un hemograma completo semanalmente durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes en el segundo mes y el tercero, y posteriormente todos los meses durante el primer año. En particular se debe controlar la neutropenia en los pacientes tratados con cellcept. La aparición de neutropenia puede relacionarse con cellcept, con medicamentos administrados concomitantemente, con infecciones víricas o con diversas combinaciones de estas causas. Si aparece neutropenia ($CAN < 1,3 \times 10^3/\mu L$), se interrumpirá la administración de cellcept o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente.

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con cellcept puede disminuir la eficacia de las vacunas, y se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos atenuados. La vacunación antigripal puede ser útil. El médico debe tener en cuenta las normas nacionales de vacunación antigripal.

Aparato digestivo:

Cellcept se ha asociado a un aumento de la incidencia de efectos secundarios de tipo digestivo, incluidos casos poco frecuentes de úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinal. Cellcept se administrará con precaución a los pacientes con enfermedades activas del aparato digestivo.





Cellcept es un inhibidor de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (impdh), por lo que se evitará su administración a pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (hgprt), como el síndrome de lesch-nyhan y el síndrome de kelley-seegmiller.

Interacciones:

Se actuará con precaución cuando se cambie el tratamiento de combinación, pasando de regímenes que contienen inmunodepresores que interfieren con la recirculación enterohepática del mpa por ejemplo: ciclosporina a otros que no tienen este efecto (por ejemplo: sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que ello podría alterar la exposición al mpa. Los fármacos de otras clases que interfieren en el ciclo enterohepático del mpa (por ejemplo: colestiramina, antibióticos) deben usarse con precaución, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas y la eficacia de cellcept.

Se recomienda no administrar cellcept concomitantemente con la azatioprina, dado que ambos pueden causar mielodepresión y no se ha estudiado su administración concomitante.

Poblaciones especiales:

Los pacientes ancianos pueden tener un riesgo elevado de padecer eventos adversos como ciertas infecciones (incluida la enfermedad histoinvasora por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con sujetos más jóvenes.

Cellcept está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia

Los pacientes con insuficiencia renal crónica grave sometidos a trasplante renal no deben recibir dosis superiores a 1 g 2 veces al día.

Aunque no se recomienda ajustar la dosis en caso de retraso funcional del injerto renal, se debe vigilar estrechamente a tales pacientes. No existen datos sobre los receptores de trasplantes cardíacos o hepáticos con insuficiencia renal grave.

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. 2018038954 de la siguiente manera:



- Revocar parcialmente el Artículo primero, únicamente en cuanto al ítem nuevas indicaciones, en el sentido de adicionar la frase: “en los pacientes tratados, el MMF mejoró la supervivencia en el primer año tras el trasplante.”
- Revocar el Artículo segundo que resuelve: “ negar información para el prescriptor CDS 13.0 de Junio de 2017”
- Como consecuencia, se autorice para el producto CELLCEPT CÁPSULAS 250 mg lo siguiente:
 - o Aprobar el artículo primero en el ítem en el ítem de indicaciones:

CellCept en combinación con corticoides y ciclosporina o bien tacrolimus está indicado para:

La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante cardíaco. En los pacientes tratados, el MMF mejoró la supervivencia en el primer año tras el trasplante

- o En el artículo asegundo se autorice “aprobar información para el prescriptor versión CDS 13.0 de junio de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.7, por cuanto la expresión “en los pacientes tratados, el MMF mejoró la supervivencia en el primer año tras el trasplante.”, no corresponde a una indicación. La información debe ir en el ítem de estudios clínicos.

3.1.2.13 GALVUS MET 50 mg / 500 mg

Expediente : 20003706
Radicado : 2017011427
Fecha : 31/01/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada Tableta cubierta con película contiene 50mg de Vidagliptina y 500mg de Metformina Clorhidrato
- Cada Tableta cubierta con película contiene 50mg de Vidagliptina y 1000mg de Metformina Clorhidrato



- Cada Tableta cubierta con película contiene 50mg de Vildagliptina y 850mg de Metformina Clorhidrato

Forma Farmacéutica. Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, cuya diabetes no pueda controlarse suficientemente con una monoterapia de clorhidrato de metformina o de vildagliptina, o en pacientes que ya están recibiendo ambos fármacos a la par, pero en comprimidos separados.

Galvus met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad: galvus ® met está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal: galvus ®met está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

Insuficiencia cardíaca congestiva: galvus ® met está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten tratamiento farmacológico.

Acidosis metabólica: galvus ® met está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda crónica. Incluida la cetoacidosis diabética con o sin coma. la cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas advertencias y precauciones:

Galvus ® met no es sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo i o con cetoacidosis diabética.

Vildagliptina:

Disfunción hepática:

No recomienda la administración de vildagliptina a pacientes con insuficiencia hepática. Como pueden ser aquellos que presentan cifras de alt o ast más de 2.5 veces mayores que el límite superior de la normalidad con anterioridad al tratamiento.



Supervisión de las enzimas hepática:

Se han comunicado casos inusuales de disfunción hepática (incluida la hepatitis) con la vildagliptina. En esos casos, los pacientes eran generalmente asintomáticos no hubo secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar resultados normales tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con galvus ®met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con galvus ®met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con galvus ®met si la elevación de ast o alt es persistentemente igual o superior a tres veces el límite superior de la normalidad (isn). Los pacientes que manifiesten ictericia otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento galvus ® met y consultar inmediatamente al médico. Después de retirarlo y de que se normalicen las cifras de a función hepática, no se debe volver a administrar galvus ®met.

Galvus ®met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca:

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases funcionales i-ii de la nyha reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (icc) preexisten en comparación con el placebo. la experiencia clínica en pacientes de la clase funcional iii de la nyha tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados son concluyentes. No existen antecedentes de uso de vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional iv de la nyha, de que no se recomienda su administración en dichos pacientes.

Clorhidrato de metformina:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con la metformina se han producido fundamentalmente en diabéticos con insuficiencia renal importante. Se puede y se debe reducir la incidencia de acidosis láctica evaluando también otros factores de riesgo conexos. Como la





diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prologado, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, a insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia.

Diagnóstico de acidosis láctica:

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos por coma. Los datos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo, concentraciones plasmáticas de lactato $>5\text{mmol/l}$ y un aumento del desequilibrio aniónico (anión gap) y del cociente lactato/piruvato, ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración del medicamento y hospitalizar de inmediato al paciente.

Vigilancia de la función renal:

El clorhidrato o de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de galvus® met debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis con la que se logra un efecto satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal. Como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroides. Antes de iniciar la administración de galvus® met se debe evaluar la función renal, las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes función renal normal y al menos dos o cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración normal y en los sujetos ancianos. Además si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina:

Se ha de tener cautela a la hora de coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular:

Se debe suspender temporalmente la administración de galvus® met en los pacientes que vayan a someterse a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, pues el uso de tales productos puede causar una alteración aguda de la función renal y un aumento del riesgo de acidosis láctica. los pacientes que vayan a someterse a tales estudios se



suspenderán temporalmente el tratamiento con galvus ® met antes o en el momento de la intervención y durante las 48 horas siguientes, y no se reanudará hasta que se haya evaluado nuevamente la función renal y comprobado que es normal.

Estados hipóxicos:

El choque (shock) cardiovascular, a insuficiencia cardíaca congestiva aguda, e infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con galvus ® met.

Intervenciones quirúrgicas:

La administración de galvus ® met debe suspenderse temporalmente antes de cualquier intervención quirúrgica (excepto las de carácter menor que no exijan restringir la ingestión de alimentos y líquidos) y no debe reanudarse hasta que el paciente haya vuelto a alimentarse por vía oral y se haya comprobado que la función renal es normal.

Consumo de bebidas alcohólicas:

Se sabe que las bebidas alcohólicas potencian el efecto ejercido por el clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo galvus ® met.

Disfunción hepática:

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática de modo que, por lo general no debe administrarse galvus ® met a pacientes con signos analíticos o clínicos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina b12:

En un 70% de los pacientes, la metformina de galvus ® met se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina b12 sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o al administrar suplementos de vitamina b12. En los pacientes tratados con galvus ® met es recomendable valorar las magnitudes hematológicas al menos una al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifestada. Algunas personas (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción de vitamina b12 o calcio) son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina por debajo de lo normal. En tales





pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con galvus ®met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si tiene cetoacidosis o acidosis láctica, y si es así, suspender inmediatamente la administración de galvus ®met y adoptar medidas adecuadas.

Hipoglucemia:

Los pacientes en monoterapia con galvus ® met no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consume bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en las personas que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia:

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con galvus ®met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio se puede volver a administrar galvus ®met.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la comisión revisora respuesta al Auto No. 2018009826 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.1.2.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión2016-PSB/GLC-0844-s de 28 de noviembre de 2016





- Declaración sucinta Versión 2016-PSB/GLC-0844-s de 28 de noviembre de 2016

Nueva dosificación:

Posología

El tratamiento antihiper glucemiante para el control de la diabetes de tipo 2 debe ajustarse individualmente en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Galvus Met no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Galvus Met depende del estado del paciente y de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con la vildagliptina en monoterapia

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día), se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg de Galvus Met dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Galvus Met dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Galvus Met.

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta un máximo de 50 mg/1000 mg dos veces al día después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.





Uso en combinación con una sulfonilúrea o con insulina

La dosis de Galvus Met debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que esté recibiendo el paciente en ese momento.

Población destinataria general

Adultos mayores de 18 años

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se debe evaluar la filtración glomerular (FG) antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Galvus Met), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en ancianos, la función renal deberá valorarse con más frecuencia, p. ej., cada 3 a 6 meses.

Preferentemente, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) en pacientes con una FG <60 ml/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica. Galvus Met está contraindicado en pacientes con FG <30 ml/min debido a su componente de metformina.

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a la metformina y la vildagliptina, usadas por separado o en combinación, en pacientes con disfunción renal. Si no existe una presentación de Galvus Met con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1: Ajustes posológicos en pacientes con disfunción renal

FG (ml/min)	Metformina	Vildagliptina
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar una reducción de la dosis si la función renal se deteriora.	La dosis diaria máxima es de 100 mg.
45-59	La dosis inicial no debe ser superior a 1000 mg, siendo la dosis diaria máxima de 2000 mg*.	La dosis diaria máxima es de 50 mg.
30-44	La dosis inicial no debe ser superior a 500 mg, siendo la dosis diaria máxima de 1000 mg.	





<30	La metformina está contraindicada.	
-----	------------------------------------	--

*Si se considera necesaria una dosis de metformina superior a la que puede obtenerse con Galvus Met por sí solo.

Disfunción hepática

Galvus Met no se recomienda en pacientes con signos clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la normalidad (LSN) de valores.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Galvus Met en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen fármacos que contengan metformina (como Galvus Met) deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Galvus Met en los pacientes de edad avanzada debe ajustarse según la función renal.

Modo de administración

Administración oral

Galvus Met debe administrarse con alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Galvus Met, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

Nuevas indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

GalvusMet está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.





GalvusMet está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

GalvusMet está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente, y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

Galvus Met está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con disfunción renal

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min).

Insuficiencia cardíaca congestiva

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico.

Acidosis metabólica

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.





Advertencias y precauciones

Galvus Met

Galvus Met no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 o con cetoacidosis diabética.

Vildagliptina

Pacientes con disfunción hepática

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de ALAT o ASAT previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus Met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus Met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las aminotransferasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus Met si la elevación de ASAT o ALAT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar inmediatamente al médico. Tras la retirada de Galvus Met y la normalización de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.

Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca

Un estudio clínico con vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes.





La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de estudios clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente (véase el apartado SOBREDOSIS).

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en





pacientes con una FG <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

Interacciones

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir con el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Estados hipóxicos

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met).

Intervenciones quirúrgicas

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción





del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo fármacos que contienen metformina (como Galvus Met).

La intoxicación alcohólica está asociada a un aumento del riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse fármacos que contengan metformina (como Galvus Met) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B₁₂

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B₁₂, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B₁₂. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B₁₂ por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B₁₂ o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B₁₂, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Galvus Met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe





cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así, suspender inmediatamente la administración de Galvus Met y adoptar medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes en monoterapia con Galvus Met no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus Met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Galvus Met.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Galvus Met

Los datos aquí presentados se refieren a la administración de vildagliptina y metformina como combinación libre o combinación a dosis fijas.

Se han notificado casos raros de edema angioneurótico con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los casos fueron de severidad leve y se resolvieron en el curso del tratamiento con vildagliptina.

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de los estudios comparativos sobre la monoterapia o el tratamiento aditivo, de hasta 24 semanas de duración, la incidencia





de elevaciones de ALAT o ASAT por lo menos tres veces mayores que el LSN (apreciadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del periodo de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con los fármacos de comparación (considerados en su conjunto). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

En los estudios clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina, mientras que no hubo ningún abandono en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los estudios clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo y metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se combina con metformina.

Al comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea y náuseas. En el programa de estudios clínicos sobre la monoterapia con vildagliptina (n = 2264), en el que este fármaco se administró en dosis de 50 mg una vez al día, de 50 mg dos veces al día o de 100 mg una vez al día, la frecuencia de diarrea fue del 1,2%, 3,5% y 0,8%, respectivamente, y la de náuseas, del 1,7%, 3,7% y 1,7%, respectivamente, frente a una frecuencia del 2,9% de estas dos reacciones adversas con el placebo (n = 347) y del 26,2% y 10,3%, respectivamente, con el clorhidrato de metformina (n = 252).

En el caso de los estudios sobre la biterapia con vildagliptina y metformina, se registraron síntomas gastrointestinales en el 13,2% de los pacientes tratados con la combinación de vildagliptina (50 mg una o dos veces al día) y clorhidrato de metformina, frente al 18,1% de los pacientes tratados solo con clorhidrato de metformina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos





A continuación figuran las reacciones adversas notificadas en ensayos con doble enmascaramiento en pacientes que recibieron la vildagliptina en monoterapia o como tratamiento aditivo a la metformina, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del diccionario MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de severidad decreciente. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100 - < 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000 - < 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Otras reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día ($n = 233$) o 50 mg dos veces al día ($n = 183$) como tratamiento aditivo a la metformina en comparación con la combinación de placebo y metformina en ensayos clínicos con doble enmascaramiento.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Temblores, mareos, cefalea

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se añadió vildagliptina al tratamiento con metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró como biterapia inicial con metformina.

Combinación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

En ambos grupos terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del placebo). Dos pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo sufrieron episodios de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y ninguna variación en el grupo del placebo).



Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina) (n = 371)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico

Infrecuentes Diarrea, flatulencia

Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración

Frecuentes Escalofríos

Pruebas complementarias

Frecuentes Hipoglucemia

Combinación con una sulfonilurea

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida.

En ambos grupos terapéuticos, la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida y un 1,9% de casos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo del placebo)

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea (n = 157)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Mareos, temblores

Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración

Frecuentes Astenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes Hipoglucemia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes Hiperhidrosis

Vildagliptina

La Tabla 5 presenta las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento sobre la vildagliptina en monoterapia.

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (n = 409) o 50 mg dos veces al día (n = 1373) en monoterapia en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento



Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Mareos

Infrecuentes Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Infrecuentes Estreñimiento

Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración

Infrecuentes Edema periférico

Ninguna de las reacciones adversas notificadas con la vildagliptina en monoterapia registró un aumento de frecuencia de importancia clínica cuando dicho fármaco se administró junto con la metformina.

En los estudios de monoterapia, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con el placebo (0,6%) o con los fármacos de comparación (0,5%).

En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos. La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se administra en monoterapia.

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus Met e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento (véase también el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

Clorhidrato de metformina

En la Tabla 6 se enumeran las reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina.





Tabla 6: Reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes Disminución del apetito

Muy raras Acidosis láctica

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Disgeusia

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Flatulencia, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Muy raras Hepatitis**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria

Pruebas complementarias

Muy raras Disminución de la absorción de la vitamina B12*, pruebas de la función hepática anormales

*Durante el tratamiento prolongado con metformina se ha observado muy raramente una disminución de la absorción y la concentración sérica de vitamina B12, que por lo general parece no revestir importancia clínica. Se aconseja tener en cuenta dicha causa posible en caso de que un paciente presente anemia megaloblástica.

**Se han descrito casos aislados de anomalías en las pruebas de función hepática o de hepatitis que se resolvieron al suspender la administración de metformina.

Los efectos adversos de tipo gastrointestinal ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y casi siempre se resuelven espontáneamente.

Nuevas interacciones: Galvus Met

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) y el clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Galvus Met se han estudiado de forma exhaustiva; por su parte, la coadministración de ambas sustancias activas en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.

Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada una de las sustancias activas (vildagliptina y metformina).

Vildagliptina

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, de



modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Además, la vildagliptina no afecta a la depuración de los fármacos coadministrados metabolizados por las enzimas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 y CYP 3A4/5. Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas de la vildagliptina con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) ni con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina

Se conocen los siguientes aspectos acerca de la metformina:

Furosemida

La furosemida incrementa la $C_{máx}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{máx}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.

Nifedipino

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{máx}$ y el AUC de la metformina y también su eliminación urinaria. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

Glibenclamida

La glibenclamida no altera los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{máx}$ y el AUC sanguíneo de la glibenclamida, aunque fueron muy variables. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Medios de contraste yodados

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.



Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (p. ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal tienen en principio la capacidad de interactuar con la metformina al competir por los mismos sistemas de transporte en los túbulos renales. Así, se ha observado que la concentración plasmática o sanguínea de metformina y su AUC aumentan un 60% y un 40%, respectivamente, cuando se coadministra con la cimetidina. La metformina no afecta a la farmacocinética de la cimetidina. Pese a que tales interacciones no dejan de ser teóricas (salvo con la cimetidina), se recomienda la cuidadosa supervisión de los pacientes y de las dosis de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) y de tales medicamentos.

Otras

Algunos fármacos pueden afectar negativamente a la función renal, con el consiguiente aumento del riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) —entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa II (COX II)—, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con productos que contienen metformina (como Galvus Met). Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda vigilar estrechamente la glucemia y ajustar la dosis de metformina cuando se administre cualquiera de estos fármacos o se suspenda dicha administración.

La intoxicación alcohólica aguda aumenta el riesgo de acidosis láctica (particularmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

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. 08 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.5., dado que si bien allega estudios clínicos que muestran una mayor disminución de hemoglobina glicosilada con la asociación con respecto a los principios activos por separado, en el estado del arte para el manejo inicial



de los pacientes diabéticos tipo II aún no hay consenso sobre la pertinencia de la terapia dual con hipoglicemiantes orales, ni cuál sería la mejor asociación, ni si es mejor utilizar los principios activos por separado, al menos mientras se ajustan las dosis de cada principio activo, o en asociación a dosis fijas.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1 OZEMPIC® 1.34 mg/mL

Expediente : 20125116
Radicado : 20181211101
Fecha : 12/10/2018
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S
Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición:
Cada mL contiene 1.34mg de Semaglutida

Forma farmacéutica:
Solución para inyección

Indicaciones:
Está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:
Ozempic® no debe ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Ozempic® no es un sustituto de la insulina.

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar a reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe considerar al tratar pacientes con función renal alterada ya que las náuseas, vómito y diarrea pueden producir deshidratación y esto podría causar deterioro de la función renal.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Ozempic®; en caso de que se confirme la pancreatitis, no se debe reiniciar el tratamiento con Ozempic®. Se debe tener precaución con pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con Ozempic®.

Retinopatía diabética

La mejoría rápida en el control glucémico se ha asociado a un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía diabética. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben seguir un estricto control de la progresión y deben ser tratados de conformidad con las guías clínicas.

Insuficiencia cardíaca

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)

Reacciones adversas:

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas



Hipoglucemia

No se observó ningún episodio de hipoglucemia severa cuando se administró Ozempic® en monoterapia. Se observó hipoglucemia severa principalmente al administrarse Ozempic® con una sulfonilurea (1.2 % de sujetos, 0.03 eventos / paciente-años) o una insulina (1.5 % de sujetos, 0.02 eventos / paciente-años). Se observaron pocos episodios (0.1% de sujetos, 0.001 eventos / paciente-años) con Ozempic® en combinación con antidiabéticos orales diferentes a las sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales

Las náuseas se produjeron en un 17.0 % y un 19.9 % de los pacientes que recibieron Ozempic® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, la diarrea en un 12.2 % y un 13.3 %, y el vómito en un 6.4 % y un 8.4 %. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración. Las reacciones provocaron la suspensión del tratamiento en un 3.9 % y un 5.9 % de los sujetos. Las reacciones se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que se incluyeron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con alto riesgo cardiovascular, las complicaciones por retinopatía diabética fueron un criterio de valoración compuesto validado. En este estudio, los eventos de complicaciones por retinopatía diabética se presentaron en más pacientes tratados con Ozempic® (3.0 %), en comparación con placebo (1.8 %). Más del 80 % de los pacientes con un evento de complicaciones por retinopatía diabética tenía antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio. En los pacientes sin antecedentes de retinopatía diabética, el número de eventos fue similar para Ozempic® y placebo.

En estudios clínicos de hasta 1 año, en el que participaron 4,807 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las reacciones adversas por retinopatía diabética se notificaron en proporciones similares de sujetos tratados con Ozempic® (1.7 %) y con comparadores (2.0 %).

Suspensión debido a una reacción adversa

La incidencia de discontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue del 8.7 % para pacientes tratados con Ozempic® 1 mg. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación fueron gastrointestinales.

Interacciones:





Se ha demostrado en los estudios in vitro que semaglutida tiene un muy bajo potencial de inhibir o inducir las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de fármacos.

El retraso de vaciamiento gástrico con semaglutida puede influenciar en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. El efecto potencial de semaglutida sobre la absorción de los medicamentos coadministrados por vía oral se evaluó en estudios, en exposición en estado estable de semaglutida 1 mg.

No se observó ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante con semaglutida con base en medicamentos evaluados. Por consiguiente, no se requiere ningún ajuste de la dosis al co-administrarse con semaglutida.

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales, pues cuando se co-administró con una combinación de anticonceptivos orales (etinilestradiol 0.03 mg / levonorgestrel 0.15 mg), semaglutida no modificó la exposición general de etinilestradiol y levonorgestrel a un grado clínicamente relevante. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20 % para levonorgestrel en estado estable. La $C_{máx}$ no se vio afectada para ninguno de los componentes.

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras una sola dosis de atorvastatina 40 mg. La $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de digoxina luego de una sola dosis de digoxina 0.5 mg.

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de metformina tras la dosis de 500 mg dos veces al día por 3.5 días.

Warfarina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de R-warfarina y S-warfarina luego de una sola dosis de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina según las mediciones del índice internacional normalizado no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.





Vía de administración:
SC- Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
Posología

La dosis inicial de Ozempic® es de 0.25 mg una vez por semana. Luego de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez por semana, la dosis puede ser incrementada a 1 mg una vez por semana para un mejor control glucémico.

La dosis de 0.25 mg de Ozempic® no es una dosis terapéutica.

Ozempic® se puede administrar como monoterapia o como tratamiento combinado con uno o más medicamentos antidiabéticos

Cuando Ozempic® se adiciona a un tratamiento con metformina o tiazolidinediona, no es necesario modificar la dosis de metformina o tiazolidinediona.

Cuando se adiciona Ozempic® a un tratamiento con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de Ozempic® no requiere un auto-monitoreo de los niveles de glucosa en sangre. Se puede realizar un auto-monitoreo cuando se administra Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o insulina para permitir el ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad

Género

No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática



No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Datos farmacocinéticos). La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida (ver sección Datos farmacocinéticos).

Niños y adolescentes

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

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
- Ozempic® 1 mg/dosis -Inserto profesional basado en CCDS Versión 2.0.
- Ozempic® 0.25, 0.5 mg/dosis -Inserto profesional basado en CCDS Versión 2.0

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

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

3.2.1.2 BESPONSA®

Expediente : 20139004
Radicado : 2017189783 / 20181171376





Fecha : 24/08/2018
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 1mg de Inotuzumab Ozogamicina

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Inyección

Indicaciones:
Inotuzumab ozogamicina está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B recidivante o refractaria.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con enfermedad venooclusiva hepática o síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO /SOS) grave, previamente o actualmente.
- Pacientes con enfermedad hepática grave en curso (p. Ej., Cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa).

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad, incluidos la enfermedad veno-oclusiva hepática/el síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA en recaída o refractaria al tratamiento (Estudio 1), se informó la presencia de hepatotoxicidad, incluidos casos de EVO/SOS severos, potencialmente mortales y, a veces, mortales, además de aumentos en las pruebas hepáticas (consultar la Sección 4.8).

Se informó EVO/SOS en 23/164 (14 %) pacientes durante o después del tratamiento, o después de un TCMH posterior a completarse el tratamiento. Se produjeron resultados anómalos en las pruebas hepáticas de AST, ALT y bilirrubina total de grados 3 y 4 en 7/160 (4 %), 7/161 (4 %) y 8/161 (5 %) pacientes, respectivamente.

Entre los 164 pacientes sometidos a tratamiento, se informó EVO/SOS en 5/164 (3%) pacientes durante la terapia del estudio o en el seguimiento sin un TCMH interviniente. Entre los 79 pacientes que se sometieron a un TCMH subsiguiente (8 de los cuales recibieron tratamiento de rescate adicional después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina antes de someterse al TCMH), se informó EVO/SOS en



18/79 (23 %) pacientes. Cinco de los 18 eventos de EVO/SOS que ocurrieron posterior al TCMH fueron mortales.

Se informó EVO/SOS hasta 56 días después de la última dosis durante el tratamiento o durante el seguimiento sin un TCMH interviniente. La mediana de tiempo desde el TCMH hasta la aparición de EVO/SOS fue de 15 días (rango: 3-57 días).

Algunos pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar EVO/SOS.

Los pacientes que han presentado EVO/SOS anteriormente o que presentan una enfermedad hepática seria en curso (p. ej., cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa) pueden correr un mayor riesgo de empeoramiento de la enfermedad hepática, incluido el desarrollo de EVO/SOS después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina.

Es posible que exista una relación entre TCMH previo y un mayor riesgo de EVO/SOS. De los 5 pacientes que presentaron EVO/SOS durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina pero sin un TCMH interviniente, 2 pacientes también se habían sometido a un TCMH antes del tratamiento con inotuzumab ozogamicina. Entre los pacientes que se sometieron al TCMH, se informó EVO/SOS después del TCMH que siguió al tratamiento con inotuzumab ozogamicina en 5/11 (46 %) pacientes que se sometieron a un TCMH tanto antes como después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina y 13/68 (19 %) pacientes que solo recibieron un TCMH después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina.

Entre los pacientes que se someten a un TCMH, el uso de regímenes de acondicionamiento de TCMH que contienen 2 agentes alquilantes y el último nivel de bilirrubina total $\geq$ LSN antes del seguimiento al TCMH están significativamente relacionados con un mayor riesgo de EVO/SOS después del TCMH. Entre otros factores que también pueden tener relación con un mayor riesgo de EVO/SOS después del TCMH se encuentran edad avanzada, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, líneas posteriores de rescate y una mayor cantidad de ciclos de tratamiento.

Debido al riesgo de EVO/SOS, en especial después de un TCMH, se debe monitorear detenidamente a los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de EVO/SOS. Estos pueden incluir elevaciones en la bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido del peso y ascitis. Es posible que monitorear solamente la bilirrubina total no permita identificar a todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En todos los pacientes, se deben monitorear las pruebas hepáticas, donde



se incluyen ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, antes y después de cada dosis de inotuzumab ozogamicina. En el caso de los pacientes con alteraciones en los resultados de las pruebas hepáticas, se recomienda un monitoreo más frecuente de las pruebas hepáticas y de los signos y síntomas clínicos de hepatotoxicidad. En el caso de los pacientes que se someten a un TCMH, se deben monitorear detenidamente las pruebas hepáticas durante el primer mes luego del TCMH y, en lo sucesivo, con menos frecuencia de acuerdo con la práctica médica estándar.

El aumento de las pruebas hepáticas puede requerir la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o la interrupción permanente del tratamiento con inotuzumab ozogamicina.

Se recomienda considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar inotuzumab ozogamicina a pacientes que han presentado EVO/SOS anteriormente o a pacientes con una enfermedad hepática seria en curso (p. ej., cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa). Si se trata a estos pacientes con inotuzumab ozogamicina, se recomienda monitorear cuidadosamente los signos y síntomas de EVO/SOS y suspender permanentemente el tratamiento si se produce EVO/SOS.

Debe prestarse especial atención al administrar inotuzumab ozogamicina a pacientes ancianos, que se han realizado un TCMH anterior y que están en líneas posteriores de rescate o que tienen antecedentes anteriores de enfermedad hepática y/o hepatitis. En los pacientes que se someterán un TCMH, la duración recomendada del tratamiento es de 3 ciclos para reducir el riesgo de EVO/SOS (consultar la Sección 4.2). Se debe evitar la administración de regímenes de acondicionamiento para TCMH con 2 agentes alquilantes.

Debe interrumpirse permanentemente el tratamiento si se produce EVO/. Si se presenta EVO/SOS severos, se debe tratar a los pacientes según la práctica médica estándar.

Mielosupresión/citopenias

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento (Estudio 1), se informó neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunas de las cuales fueron potencialmente mortales.

Se informó trombocitopenia y neutropenia en 83/164 (51 %) y 81/164 (49 %) pacientes, respectivamente. Se informaron trombocitopenia y neutropenia de grado 3



en 23/164 (14 %) pacientes y 33/164 (20 %) pacientes, respectivamente. Se informaron trombocitopenia y neutropenia de grado 4 en 46/164 (28 %) pacientes y 45/164 (27 %) pacientes, respectivamente. Se informó neutropenia febril, que es potencialmente mortal en 43/164 (26 %) pacientes.

Se informaron complicaciones asociadas a la neutropenia y a la trombocitopenia (incluidas infecciones y eventos de sangrado/hemorragicos, respectivamente) en algunos pacientes.

Se informaron infecciones, incluidas infecciones graves, algunas de las cuales fueron potencialmente mortales o mortales, en 79/164 (48%) pacientes. Se informaron infecciones mortales, incluidas neumonía, sepsis neutropénica, sepsis, choque séptico y sepsis por pseudomona en 8/164 (5%) pacientes. Se informaron infecciones bacterianas, virales y micóticas.

Se informaron eventos de sangrado/hemorragicos, mayoritariamente de gravedad leve, en 54/164 (33 %) pacientes. Se informaron eventos de sangrado/hemorragicos de grados 3 y 4 en 8/164 (5 %) pacientes. Se informó un evento de sangrado/hemorragico de grado 5 (hemorragia intraabdominal) en 1/164 (1 %) paciente. El evento de sangrado más frecuente fue la epistaxis, que se informó en 24/164 (15 %) pacientes.

Se deben monitorear los hemogramas antes de cada dosis de inotuzumab ozogamicina y a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección, sangrado/hemorragia u otros efectos de mielosupresión durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina. Según corresponda, se deben administrar antiinfecciosos preventivos y realizar pruebas de vigilancia durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina y después de este. Es posible que el manejo terapéutico de los pacientes con infecciones, sangrado/hemorragias u otros efectos de mielosupresión severos, incluidas la neutropenia o la trombocitopenia severas, requieran de la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis, o bien de la interrupción permanente del tratamiento con inotuzumab ozogamicina.

Reacciones relacionadas con la infusión

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento (Estudio 1), las reacciones relacionadas con la infusión, todas las cuales tuvieron una severidad de grado 2, se informaron en 4/164 (2 %) pacientes. Estas reacciones relacionadas con la infusión se presentaron, por lo





general, poco tiempo después de la finalización de la infusión de inotuzumab ozogamicina y se resolvieron.

Se recomienda la medicación previa con corticosteroides, antipiréticos y antihistamínicos antes de la dosificación.

Se debe monitorear detenidamente a los pacientes durante y por, al menos, 1 hora después de la finalización de la infusión para detectar la posible aparición de reacciones relacionadas con la infusión, incluidos síntomas como hipotensión, sofocones, erupción o problemas respiratorios. En caso de que se produzca una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir la infusión e iniciar el manejo terapéutico médico adecuado. Según la severidad de la reacción relacionada con la infusión, se debe tener en cuenta la opción de interrumpir la infusión o de administrar corticosteroides y antihistamínicos. En el caso de reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales, se debe interrumpir el tratamiento con inotuzumab ozogamicina de manera permanente.

Síndrome de lisis tumoral

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento (Estudio 1), se informaron casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), que podrían ser potencialmente mortales o mortales, en 4/164 (2 %) pacientes (consultar la Sección 4.8). Se informaron casos de SLT de grados 3 y 4 en 3/164 (2 %) pacientes. El SLT se presentó poco tiempo después de la finalización de la infusión de inotuzumab ozogamicina y se resolvió con manejo terapéutico médico.

Se debe monitorear al paciente para detectar signos y síntomas de SLT y tratarlo de acuerdo con la práctica médica estándar.

Prolongación del intervalo QT

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA en recaída o refractaria al tratamiento (Estudio 1), se midieron incrementos en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca utilizando la fórmula de Fridericia ($QTcF$) ≥ 60 ms desde el inicio en 4/162 (3 %) pacientes. Ningún paciente tuvo valores de $QTcF > 500$ ms. Se informó prolongación QT de grado 2 en 2/164 (1 %) de los pacientes. No se informaron prolongaciones QT de grado ≥ 3 ni eventos de Torsade de Pointes.





Inotuzumab ozogamicina se debe administrar con precaución en los pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o con predisposición a esta, que se encuentren en tratamiento con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT y en pacientes que presenten alteraciones electrolíticas (consultar la Sección 4.5). Antes de iniciar el tratamiento se deben obtener electrocardiogramas (ECG) y niveles de electrolitos, y estos se deben monitorear periódicamente durante el tratamiento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se describen en esta sección reflejan la exposición a inotuzumab ozogamicina de 164 pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento que participaron en un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina frente a la quimioterapia de elección del investigador (fludarabina + citarabina + factor estimulante de colonias de granulocitos [FLAG], mitoxantrona + citarabina [MXN/Ara-C] o citarabina de dosis alta [HIDAC]) (Estudio 1).

De los 164 pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, con una edad mediana de 47 años (rango: 18-78 años), el 56 % eran hombres, el 68 % había recibido 1 régimen de tratamiento previo para la LLA, el 31 % había recibido 2 regímenes de tratamiento previo para la LLA, el 68 % eran blancos, el 19 % eran asiáticos y el 2 % eran de raza negra.

En los pacientes que recibieron tratamiento con inotuzumab ozogamicina, la duración mediana de tratamiento fue de 8,9 semanas (rango: 0,1-26,4 semanas), con una mediana de 3 ciclos de tratamiento iniciados en cada paciente.

En la Sección 4.4, se analizan las siguientes reacciones adversas, incluidas las recomendaciones para el manejo terapéutico: hepatotoxicidad (incluidos EVO/SOS), mielosupresión/citopenias (incluidos las complicaciones de infecciones y los eventos de sangrado/hemorrágicos), reacciones relacionadas con la infusión, SLT y prolongación del intervalo QT.

En los pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron trombocitopenia, neutropenia, infección, anemia, leucopenia, fatiga, hemorragia, pirexia, náuseas, dolor de cabeza, neutropenia febril, aumento de las transaminasas, dolor abdominal, aumento de la gamma-glutamilttransferasa e hiperbilirrubinemia.



En los pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron infección, neutropenia febril, hemorragia, dolor abdominal, pirexia, EVO/SOS y fatiga.

En los pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que se informaron como la causa de la interrupción permanente del tratamiento con inotuzumab ozogamicina fueron infección (6 %), trombocitopenia (2 %), hiperbilirrubinemia (2 %), aumento de las transaminasas (2 %) y hemorragia (2 %). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se informaron como la causa de la interrupción de la dosificación fueron neutropenia (17 %), infección (10 %), trombocitopenia (10 %), aumento de las transaminasas (6 %) y neutropenia febril (5 %). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que se informaron como la causa de la reducción de la dosis fueron neutropenia (1 %), trombocitopenia (1 %) y aumento de las transaminasas (1 %).

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 5, se muestran las reacciones adversas informadas en pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento que recibieron inotuzumab ozogamicina.

Las reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas (System organ class, SOC). Dentro de cada SOC, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Tabla 5. RAM y frecuencias numéricas detalladas en orden de frecuencia descendente dentro de cada SOC

Clasificación por órganos y sistemas	Término de RAM	Frecuencia %
Infecciones e infestaciones	Infección ^a	48
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^b	51
	Neutropenia ^c	49
	Anemia ^d	36
	Leucopenia ^e	35
	Neutropenia febril	26
	Linfopenia ^f	18
	Pancitopenia ^g	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	12
	Hiperuricemia	4
	Síndrome de lisis tumoral	2
Trastornos del	Dolor de cabeza ^h	28



sistema nervioso		
Trastornos vasculares	Hemorragia ⁱ	33
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	31
	Dolor abdominal ^j	23
	Diarrea	17
	Estreñimiento	17
	Vómitos	15
	Estomatitis ^k	13
	Distensión abdominal	6
	Ascitis	4
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	21
	Enfermedad veno-oclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal)	3 ^l
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Fatiga ^m	35
	Pirexia	32
	Escalofríos	11
Investigaciones	Aumento de las transaminasas ⁿ	26
	Aumento de la gamma-glutamyltransferasa	21
	Aumento de fosfatasa alcalina	13
	Aumento de la lipasa	9
	Aumento de la amilasa	5
	QT prolongado de electrocardiograma	1
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^o	2

Las reacciones adversas incluyeron los eventos de todas las causas emergentes del tratamiento que comenzaron a partir del Día 1 del Ciclo 1, inclusive, dentro de los 42 días después de la última dosis de inotuzumab ozogamicina, pero antes del comienzo de un nuevo tratamiento para el cáncer (incluido el TCMH).

Los términos preferidos se obtuvieron aplicando el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) versión 18.1.

Abreviaturas: RAM: reacción adversa al medicamento; TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas; SOC: Clasificación por órganos y sistemas; SOS: síndrome de obstrucción sinusoidal; EVO: enfermedad veno-oclusiva hepática / síndrome de obstrucción sinusoidal.

- a Las infecciones incluyen los términos preferentes informados para el tratamiento con inotuzumab ozogamicina obtenidos de la clasificación por órganos y sistemas Infecciones e infestaciones.
- b Los casos de trombocitopenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.
- c Los casos de neutropenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.
- d Los casos de anemia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Anemia y disminución

- de la hemoglobina.
- e Los casos de linfopenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.
- f Los casos de leucopenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Leucopenia, monocitopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.
- g Los casos de pancitopenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Aplasia, aplasia febril medular y pancitopenia.
- h Los casos de dolor de cabeza incluyen los siguientes términos preferentes informados: Dolor de cabeza, migraña, dolor de cabeza sinusal.
- Los casos de hemorragia incluyen los términos preferentes informados para el tratamiento con inotuzumab ozogamicina obtenidos de la consulta normalizada de MedDRA (estrecha) para los términos hemorrágicos (con exclusión de los términos de laboratorio) de la versión 17.1 del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), lo que da lugar a los siguientes términos preferentes:
- i Hemorragia conjuntival, contusión, epistaxis, equimosis, sangrado de párpado, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, gastritis hemorrágica, hematuria, hemorragia hemorroidal, hematemesis, hematoma, hematotímpano, hemorragia subcutánea, hemorragia labial, hemorragia digestiva baja, metrorragia, hemorragia bucal, hemorragia muscular, hematoma de mucosa oral, petequias, hematoma posterior al procedimiento, hemorragia rectal, hematoma subdural, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia vaginal.
- El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferentes informados: Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, dolor a la palpación abdominal, dolor esofágico.
- j
- k Los casos de estomatitis incluyen los siguientes términos preferentes informados: Estomatitis aftosa, inflamación de mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo y estomatitis.
- Incluye 1 paciente adicional con enfermedad veno-oclusiva hepática que se presentó el Día 57 sin
- 1 TCMH interviniente. También se informaron casos de EVO/SOS en 10 pacientes después de un TCMH subsiguiente
- m Los casos de fatiga incluyen los siguientes términos preferentes informados: Astenia y fatiga.
- Los casos de aumento de las transaminasas incluyen los siguientes términos preferentes informados:
- n Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, lesión hepatocelular e hipertransaminasemia.
- Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen los siguientes términos preferentes informados:
- o Reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad.

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos sobre interacciones medicamentosas con inotuzumab ozogamicina.

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento (Estudio 1), se observó la prolongación del intervalo QT con inotuzumab ozogamicina. Por tanto, debe considerarse cuidadosamente el uso concomitante de inotuzumab ozogamicina con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT o con la capacidad de inducir Torsade de



Pointes. Se debe monitorear el intervalo QT en caso de que se administren combinaciones de dichos medicamentos.

Vía de administración:

Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

En el caso de los pacientes con linfoblastos circulantes, antes de la administración de la primera dosis, se recomienda la realización de citorreducción con una combinación de hidroxiurea, corticosteroides y/o vincristina hasta llegar a un recuento de blastos periféricos $\leq 10.000/\text{mm}^3$.

Se recomienda la medicación previa con corticosteroides, antipiréticos y antihistamínicos antes de la dosificación (ver sección 4.4).

Se debe observar a los pacientes durante un período mínimo de 1 hora después de la finalización de la infusión, a fin de detectar la presencia de síntomas de reacciones relacionadas con la infusión (ver sección 4.4).

Posología

Inotuzumab ozogamicina debe administrarse en ciclos de 3 a 4 semanas.

En el caso de los pacientes que se someterán a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la duración recomendada del tratamiento con inotuzumab ozogamicina es de 2 ciclos. Un tercer ciclo debe ser considerado para aquellos pacientes que no alcancen una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) y enfermedad mínima residual (EMR) negativa después de 2 ciclos (ver sección 4.4).

Para pacientes que no se someterán a un TCMH después de alcanzar RC o RCi y EMR negativa, se pueden suministrar ciclos adicionales de tratamiento, hasta un máximo de 6 ciclos.

Los pacientes que no alcancen un RC o RCi después de 3 ciclos deben discontinuar el tratamiento.

En la Tabla 1, se muestran las pautas posológicas recomendadas.

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de inotuzumab ozogamicina para todos los pacientes es de 1,8 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas los

Días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²). Si bien el Ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, puede extenderse a 4 semanas, si el paciente alcanza una remisión completa (RC) o una remisión completa con una recuperación hematológica incompleta (RCi), y/o para recuperarse de la toxicidad.

Para los ciclos subsiguientes, la dosis total recomendada de inotuzumab ozogamicina es de 1,5 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas los Días 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que alcancen una RC o una RCi, o bien de 1,8 mg/m² por ciclo administrados en 3 dosis divididas los Días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) en el caso de los pacientes que no alcancen una RC o una RCi. Los ciclos subsiguientes tienen una duración de 4 semanas.

Tabla 1. Dosificación para el Ciclo 1 y los ciclos subsiguientes de acuerdo con la respuesta al tratamiento

	Día 1	Día 8 ^a	Día 15 ^a
Dosificación para el Ciclo 1			
Todos los pacientes:			
Dosis (mg/m ²) ^b	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	21 días ^c		
Pauta posológica para los ciclos subsiguientes de acuerdo con la respuesta al tratamiento			
Pacientes que alcanzaron una RC ^d o una RCi ^e			
Dosis (mg/m ²) ^b	0,5	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^f		
Pacientes que no alcanzaron una RCRC o una RCi ^d :			
Dosis (mg/m ²) ^b	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^f		

RC: remisión completa; RCi: remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

^a +/- 2 días (mantener un mínimo de 6 días entre dosis)

^b La dosis se determina en función del área de superficie corporal del paciente (m²).

^c En el caso de los pacientes que alcancen una RC o una RCi y/o para que se recuperen de la toxicidad, la duración del ciclo puede extenderse hasta un máximo de 28 días (es decir, un intervalo sin tratamiento durante 7 días a partir del Día 21).

^d La RC se define como <5% de blastos en la médula ósea y la ausencia de blastos leucémicos en la sangre periférica, la recuperación total de los recuentos en la sangre periférica (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y recuentos absolutos de neutrófilos [RAN] $\geq 1 \times 10^9/L$) y la resolución de cualquier enfermedad extra medular.

^e a. La RCi se define como la presencia <5% de blastos en la médula ósea y la ausencia de blastos leucémicos en la sangre periférica, la recuperación incompleta de los recuentos en la sangre periférica (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ y/o RAN $< 1 \times 10^9/L$) y la resolución de cualquier enfermedad extra medular⁸.



	Día 1	Día 8 ^a	Día 15 ^a
--	-------	--------------------	---------------------

^f Intervalo sin tratamiento durante 7 días a partir del Día 21.

Modificaciones de la Dosis

La modificación de la dosis de inotuzumab ozogamicina puede ser requerida con base en la seguridad y tolerabilidad individual de los pacientes (ver sección 4.4). El manejo de las reacciones adversas al medicamento puede requerir de interrupciones y/o reducciones de la dosis, o bien de la interrupción permanente del tratamiento con inotuzumab ozogamicina (ver sección 4.4 y sección 4.8). Si se reduce la dosis debido a toxicidad relacionada con la administración de inotuzumab ozogamicina, ésta no se debe volver a aumentar.

En las Tablas 2 y 3, se muestran los lineamientos para la modificación de la dosis en el caso de presencia de toxicidades hematológicas y no hematológicas, respectivamente. No es necesario interrumpir la administración de inotuzumab ozogamicina dentro de un ciclo de tratamiento (es decir, días 8 y/o 15) debido a la presencia de neutropenia o trombocitopenia, pero se recomienda la interrupción de la administración dentro de un ciclo en caso de toxicidades no hematológicas.

Tabla 2. Modificaciones de la dosis por presencia de toxicidades hematológicas

Toxicidad hematológica	Modificación (modificaciones) de la dosis
Si antes del tratamiento con inotuzumab ozogamicina:	
RAN $\geq 1 \times 10^9/L$	Si el RAN disminuye, se debe interrumpir el próximo ciclo de tratamiento hasta que el RAN alcance un valor $\geq 1 \times 10^9/L$.
Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L^a$	Si el recuento de plaquetas disminuye, se debe interrumpir el próximo ciclo de tratamiento hasta que el recuento alcance un valor $\geq 50 \times 10^9/L^a$.
El RAN $< 1 \times 10^9/L$ y/o el recuento de plaquetas era $< 50 \times 10^9/L^a$	Si el RAN y/o el recuento de plaquetas disminuyen, se debe interrumpir el próximo ciclo de tratamiento hasta que se produzca, al menos, una de las siguientes situaciones: - El RAN y el recuento de plaquetas se recuperan, al menos, los niveles iniciales del ciclo anterior. - El RAN alcanza un valor de $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas alcanza un valor de $\geq 50 \times 10^9/L^a$. - Estabilidad o mejora de la enfermedad (en función de la evaluación más reciente de la médula ósea) y se

	considera que el RAN y el recuento de plaquetas disminuyen debido a la enfermedad subyacente (no se considera una toxicidad relacionada con la administración de inotuzumab ozogamicina).
--	---

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

^a El recuento de plaquetas empleado para fines de dosificación debe ser independiente de la transfusión de sangre.

Tabla 3. Modificaciones de la dosis por presencia de toxicidades no hematológicas

Toxicidad no hematológica	Modificación (modificaciones) de la dosis
EVO/SOS u otras toxicidades hepáticas severas	Interrupción permanente del tratamiento (ver sección 4.4).
Bilirrubina total $>1,5$ el LSN y AST/ALT $>2,5$ el LSN	Se debe interrumpir la dosificación hasta que se alcance un valor de bilirrubina total $\leq 1,5$ del LSN y de AST/ALT $\leq 2,5$ del LSN, antes de cada dosis, salvo que se deba al síndrome de Gilbert o a la presencia de hemólisis. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente si la bilirrubina total no alcanza un valor de $\leq 1,5$ del LSN o si la AST/ALT no alcanza un valor de $\leq 2,5$ del LSN (ver sección 4.4).
Reacción relacionada con la infusión	Se debe interrumpir la infusión e iniciar el control médico correspondiente. Según la severidad de la reacción relacionada con la infusión, se debe tener en cuenta la opción de interrumpir la infusión o de administrar corticosteroides y antihistamínicos. En el caso de reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente (ver sección 4.4).
Toxicidad no hematológica de grado $\geq 2^a$ (relacionada con la administración de inotuzumab ozogamicina)	Se debe interrumpir el tratamiento hasta alcanzar un grado 1 o el grado previo al tratamiento antes de cada dosis.

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; EVO/SOS: enfermedad veno-oclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal; LSN: límite superior normal.

^a Grado de severidad de acuerdo con la versión 3.0 de los criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos.

En la Tabla 4, se muestran los lineamientos para la modificación de la dosis según la duración de las interrupciones de la dosificación debido a la presencia de toxicidad.

Tabla 4. Modificaciones de la dosis según la duración de la interrupción de la dosificación debido a la presencia de toxicidad



Duración de la interrupción de la dosificación debido a la presencia de toxicidad	Modificación (modificaciones) de la dosis
<7 días (dentro de un ciclo)	Se debe interrumpir la próxima dosis (debe transcurrir un mínimo de 6 días entre las dosis).
≥7 días	Se debe omitir la próxima dosis dentro del ciclo.
≥14 días	Una vez que se alcance la recuperación adecuada, se debe disminuir la dosis total en un 25% para el ciclo subsiguiente. Si deben realizarse otras modificaciones a la dosis, se debe reducir la cantidad de dosis a 2 por ciclo para los ciclos subsiguientes. Si no se tolera la disminución del 25% en la dosis total seguida de la disminución a 2 dosis por ciclo, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente.
>28 días	Se debe tener en cuenta la opción de interrumpir el tratamiento de manera permanente.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (ancianos)

No es necesario realizar ningún ajuste a la dosis inicial en función de la edad.

Deterioro hepático

No es necesario realizar ningún ajuste a la dosis inicial cuando se administra inotuzumab ozogamicina a pacientes con deterioro hepático definido por un valor de bilirrubina total $\leq 1,5$ el límite superior normal (LSN) y un valor de aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5$ el LSN (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia). La información con la que se cuenta sobre la seguridad en pacientes con una bilirrubina total $> 1,5$ el LSN y un valor de AST/ALT $> 2,5$ el LSN antes de la dosificación es limitada. Se debe interrumpir la dosificación hasta que se alcance un valor de bilirrubina total $\leq 1,5$ el LSN y de AST/ALT $\leq 2,5$ el LSN antes de cada dosis, salvo que se deba al síndrome de Gilbert o a la presencia de hemólisis. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente si la bilirrubina total no se recupera a un valor de $\leq 1,5$ el LSN o si la AST/ALT no se recupera a un valor de $\leq 2,5$ el LSN (consultar la Tabla 3 sección Precauciones generales).

Deterioro renal





No es necesario realizar ningún ajuste a la dosis inicial si se administra inotuzumab ozogamicina a pacientes con deterioro renal leve, moderado o severo (depuración de Creatinina [CLCr] 60 mL/min a 89 mL/min, 30 mL/min a 59 mL/min o 15 mL/min a 29 mL/min, respectivamente). La seguridad y eficacia de inotuzumab ozogamicina no ha sido estudiada en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Población Pediátrica

Todavía no se han establecido la seguridad y la eficacia de inotuzumab ozogamicina en pacientes pediátricos (<18 años).

Método de administración

Inotuzumab ozogamicina es para uso intravenoso. La infusión debe ser administrada durante 1 hora.

No debe administrarse este medicamento como inyección por vía intravenosa rápida o en bolus.

Inotuzumab ozogamicina debe reconstituirse y diluirse antes de su administración.

Para instrucciones sobre reconstitución y dilución de inotuzumab ozogamicina antes de la administración

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008132 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.2.1.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDSv3.0_09Mar2017_v2.0
- Información para prescribir versión CDSv3.0_09Mar2017_v2.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de





2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia puesto que los beneficios obtenidos con el tratamiento no se mantienen con el trasplante (diferencias en sobrevida global no estadísticamente significativa) que es la terapia de manejo definitiva. Igualmente, la información allegada no concluye sobre el beneficio en la calidad de vida al lograr una disminución de la progresión de la enfermedad.

3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1. HERZUMA® 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20152600
Radicado : 20181209585
Fecha : 11/10/2018
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S
Fabricante : Celltrion, Inc.

Composición:
Cada vial contiene 150 mg de Trastuzumab.

Forma farmacéutica:
Polvo liofilizado para reconstituir

Indicaciones:
Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Herzuma está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico

(CMM) HER2 positivo.

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.



- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab

Cáncer de mama temprana

Herzuma está indicado para el tratamiento de cáncer de mama temprana (CMT) en pacientes adultos con HER2 positivo: después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede)

- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herzuma para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

Herzuma debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama temprana, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico

Herzuma en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

Herzuma debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno



Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento en pacientes que hayan sido previamente tratados con Herzuma como adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herzuma tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte (ver sección 4.8). Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con Herzuma, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía.

radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de Herzuma. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herzuma.

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Herzuma, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de Herzuma, los





pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Herzuma. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado inicial presenten acontecimientos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más formal. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6 - 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herzuma.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con Herzuma en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y la FEVI por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herzuma, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser remitidos para su evaluación por un cardiólogo y deben ser seguidos.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herzuma, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. En la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes mejoraron con el estándar de tratamiento para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con trastuzumab, continuaron el tratamiento sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.

Cáncer de mama metastático





No se debe administrar Herzuma y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con Herzuma, aunque este riesgo es menor si se administra Herzuma y antraciclinas simultáneamente.

Cáncer de mama temprana

En los pacientes con CMT, se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración de Herzuma. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI < 55% otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con el medicamento estándar de elección) y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotaes de trastuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama temprana y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herzuma y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMT se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab tras la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino.

Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.



Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los tres estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardíacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o tras el comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben trastuzumab tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMT elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herzuma debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es decir, dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Herzuma en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a un ensayo (MO16432).

En el ensayo pivotal MO16432, trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7 % en el grupo de trastuzumab.



La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada.

Reacciones asociadas a la infusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la infusión con Herzuma las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (ver sección 4.8). Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Si aparece una reacción a la infusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados (ver sección 4.2). Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma.

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de post-comercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab. Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones.

Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda,





neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la infusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma. Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de trastuzumab se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: 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 ($< 1/10.000$) y “frecuencia no conocida” (cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de post-comercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con trastuzumab intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la postcomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes





	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes Zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección Cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del Tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección Del tracto Urinario	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Transtornos de la sangre y del sistema linfático	Netropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/ leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia Inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	+ Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso / Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Pensamiento anormal	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	(1)Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes



	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Edema Cerebral	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del Lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	(1) Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	(1) Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	(1) Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	(1) Palpitaciones	Muy frecuentes
	(1) Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	+Fallo Cardíaco (congestivo)	Frecuentes
	+(1) Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradycardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de Galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	+(1) Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+(1) Sibilancia	Muy frecuentes
	+Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes



	+Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	+Derrame Pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	+Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	+Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	+Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	+Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	+Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	+Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	+Hipoxia	Frecuencia no conocida
	+Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	(1) Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Erupción	Muy frecuentes
	(1) Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción macupapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angiodema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	(1) Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de Cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulopatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama / mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes



	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Confusión	Frecuentes

+ Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

(1) Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones Relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de Herzuma y se ha asociado a fallecimientos. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente Insuficiencia Cardíaca Congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3-0,4 %). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0 %). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada.

Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco.

NYHA Clase III-IV en un 0,6 % de las pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV)



tras 1 año de tratamiento en el brazo de trastuzumab fue de 0,8 %, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI ≥ 50 % después de un acontecimiento) fue evidente para el 71,4 % de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5 % de las pacientes. Aproximadamente un 17 % de los acontecimientos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9 % y 12 % cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1 % - 4 % para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6 % - 9 %. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27 %), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7 % - 10 %). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2 % en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con 0 % en los pacientes que recibían solo docetaxel.

La mayoría de los pacientes (79 %) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, erupción, náuseas, vómitos y cefalea (ver sección 4.4). La tasa de reacciones relacionadas a la infusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recogida de datos, y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.





Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de trastuzumab (ver sección 4.4) y han sido asociadas con un desenlace de muerte.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Inmunogenicidad

En el marco del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMT, el 8,1% (24/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 24 pacientes tratados con trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. Sin embargo, la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [RpC]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab intravenoso, no parecieron verse afectadas negativamente por estos anticuerpos.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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





Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herzuma y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2- positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg i.v. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg i.v. cada semana, respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7- deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro.

Los datos del ensayo JP16003, ensayo con un grupo único de trastuzumab (dosis de inicio de 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y docetaxel (60 mg/m² i.v.) en mujeres japonesas con CMM HER2- positivo, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (por ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con trastuzumab.

Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2-positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.





Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de Herzuma en monoterapia (inicio con 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo (ensayo JP16003), no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con CMM HER2-positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con Herzuma y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales trastuzumab se administró en monoterapia (W016229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas de forma concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde trastuzumab se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (ensayo H0648g), sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció que influyera en la farmacocinética de trastuzumab.

Vía de administración:
Intravenosa (Infusión)

La dosis de inicio de Herzuma se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos.

No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Herzuma debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar





síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión. La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.

El tratamiento con Herzuma únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Herzuma (trastuzumab) y no Kadcyła (trastuzumab emtansina).

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de

6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Pauta semanal

La dosis de inicio recomendada de Herzuma es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herzuma es de 2 mg /kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648 g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la ficha técnica de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.



Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En el estudio pivotal (BO16216) se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca del tiempo de administración de trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la ficha técnica de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer de mama temprana

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de Herzuma es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herzuma es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana, de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida para tratamiento de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Cáncer de mama y cancer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con Herzuma hasta progresión de la enfermedad.

Los pacientes con CMT deben ser tratados con Herzuma durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMT más de un año.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herzuma. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente



monitoreados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la ficha técnica de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Herzuma, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herzuma y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herzuma y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Herzuma (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas:

6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de Herzuma en la población pediátrica

Condición de venta:





Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181209585
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181209585

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

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

3.2.2.2. HERZUMA® 440 mg POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20152601
Radicado : 20181209602
Fecha : 11/10/2018
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S
Fabricante : Celltrion, Inc

Composición:
Cada vial contiene 440 mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica:
Polvo liofilizado para reconstituir

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Herzuma está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo.

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.

- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab

Cáncer de mama temprana

Herzuma está indicado para el tratamiento de cáncer de mama temprana (CMT) en pacientes adultos con HER2 positivo: después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede)

- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino

- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herzuma para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (ver sección 4.4 y 5.1).

Herzuma debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama temprana, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico

Herzuma en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.



Herzuma debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados.

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento en pacientes que hayan sido previamente tratados con Herzuma como adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herzuma tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte (ver sección 4.8). Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con Herzuma, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de Herzuma. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herzuma.





Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Herzuma, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles (ver sección 5.2). Tras la supresión de Herzuma, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Herzuma. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado inicial presenten acontecimientos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más formal. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6 - 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herzuma.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con Herzuma en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y la FEVI por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herzuma, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser remitidos para su evaluación por un cardiólogo y deben ser seguidos.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herzuma, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. En la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes mejoraron con el estándar de tratamiento para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con trastuzumab, continuaron el tratamiento sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.





Cáncer de mama metastático

No se debe administrar Herzuma y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con Herzuma, aunque este riesgo es menor si se administra Herzuma y antraciclinas simultáneamente.

Cáncer de mama temprana

En los pacientes con CMT, se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración de Herzuma. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI < 55% otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con el medicamento estándar de elección) y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotaes de trastuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama temprana y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herzuma y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMT se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab tras la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino.



Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.

Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los tres estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardíacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o tras el comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben trastuzumab tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMT elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herzuma debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es decir, dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Herzuma en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a un ensayo (MO16432).





En el ensayo pivotal MO16432, trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7 % en el grupo de trastuzumab.

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada.

Reacciones asociadas a la infusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la infusión con Herzuma las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Si aparece una reacción a la infusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma.

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares





Durante el periodo de post-comercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab. Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones.

Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la infusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma. Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de trastuzumab se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: 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 ($< 1/10.000$) y “frecuencia no conocida” (cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de post-comercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en ensayos clínicos pivotaes.





Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con trastuzumab intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la postcomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes Zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección Cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del Tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección Del tracto Urinario	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Netropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/ leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia Inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	+ Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso / Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida



Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Pensamiento anormal	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	(1) Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Edema Cerebral	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del Lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	(1) Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	(1) Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	(1) Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	(1) Palpitaciones	Muy frecuentes
	(1) Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	+Fallo Cardíaco (congestivo)	Frecuentes
	+(1) Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradicardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de Galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes



	+ (1) Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+ (1) Sibilancia	Muy frecuentes
	+ Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	+ Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	+ Derrame Pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	+ Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	+ Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	+ Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	+ Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	+ Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	+ Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	+ Hipoxia	Frecuencia no conocida
	+ Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	(1) Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes



	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hapatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Erupción	Muy frecuentes
	(1) Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción macupapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angiodema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	(1) Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de Cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulopatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no



		conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama / mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Confusión	Frecuentes

+ Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

(1) Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de Herzumab y se ha asociado a fallecimientos (ver la sección 4.4). Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente Insuficiencia Cardíaca Congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3-0,4 %). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0 %). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada.



Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA Clase III-IV en un 0,6 % de las pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de trastuzumab fue de 0,8 %, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq$ 50 % después de un acontecimiento) fue evidente para el 71,4 % de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5 % de las pacientes. Aproximadamente un 17 % de los acontecimientos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9 % y 12 % cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1 % - 4 % para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6 % - 9 %. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27 %), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7 % - 10 %). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2 % en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con 0 % en los pacientes que recibían solo docetaxel.

La mayoría de los pacientes (79 %) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad





respiratoria, erupción, náuseas, vómitos y cefalea. La tasa de reacciones relacionadas a la infusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recogida de datos, y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de trastuzumab y han sido asociadas con un desenlace de muerte.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Inmunogenicidad

En el marco del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMT, el 8,1% (24/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 24 pacientes tratados con trastuzumab intravenoso. No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. Sin embargo, la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [RpC]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab intravenoso, no parecieron verse afectadas negativamente por estos anticuerpos.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas





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

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herzuma y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2- positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg i.v. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg i.v. cada semana, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7- deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro.

Los datos del ensayo JP16003, ensayo con un grupo único de trastuzumab (dosis de inicio de 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y docetaxel (60 mg/m² i.v.) en mujeres japonesas con CMM HER2- positivo, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (por ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con trastuzumab.

Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.



Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2-positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de Herzuma en monoterapia (inicio con 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo (ensayo JP16003), no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con CMM HER2-positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con Herzuma y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales trastuzumab se administró en monoterapia (W016229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas de forma concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde trastuzumab se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (ensayo H0648g), sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció que influyera en la farmacocinética de trastuzumab.

Vía de administración:
Intravenosa (Infusión)

La dosis de inicio de Herzuma se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos.



No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Herzuma debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión. La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.

El tratamiento con Herzuma únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Herzuma (trastuzumab) y no Kadcyra (trastuzumab emtansina).

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Pauta semanal

La dosis de inicio recomendada de Herzuma es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herzuma es de 2 mg /kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648 g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información





acerca de las dosis, ver la ficha técnica de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En el estudio pivotal (BO16216) se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca del tiempo de administración de trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la ficha técnica de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer de mama temprana

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de Herzuma es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herzuma es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana, de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida para tratamiento de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Cáncer de mama y cancer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con Herzuma hasta progresión de la enfermedad.

Los pacientes con CMT deben ser tratados con Herzuma durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMT más de un año.

Reducción de dosis



Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herzuma. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la ficha técnica de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromataasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Herzuma, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herzuma y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herzuma y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Herzuma (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas:

6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica





No hay un uso relevante de Herzuma en la población pediátrica

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181209602
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181209602

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

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

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1 FRAGMIN® 2500 UI SOLUCIÓN INYECTABLE FRAGMIN® 5000 UI SOLUCIÓN INYECTABLE FRAGMIN® 10000 UI Anti-Xa/0.4 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19905001 / 19904162 / 19981427
Radicado : 20181193909 / 20181193914 / 20181193916
Fecha : 21/09/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 2500UI de Dalteparina Sódica
Cada jeringa prellenada contiene 5000UI de Dalteparina Sódica
Cada jeringa prellenada contiene 10000UI de Dalteparina Sódica





Forma farmacéutica:
Solución Inyectable

Indicaciones:

Anticoagulación en hemodialisis, tratamiento de trombosis venosa profunda, trombotilaxis de cirugía, trombotilaxis en pacientes con movilidad restringida debido a condiciones médicas agudas, tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de vte en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

No debe ser utilizada en pacientes con trombocitopenia severa, estado activo de sangrado incontrolable, excepto cuando este sea debido a coagulación intravascular diseminada. Trombocitopenia, hipersensibilidad a la heparina. Algunas de las condiciones en las cuales existe un peligro potencial de hemorragia, las cuales pueden ocurrir en cualquier sitio y comprenden endocarditis bacteriana sub-aguda, hipertensión severa, durante e inmediatamente después de anestesia en la columna vertebral o en una cirugía mayor, que involucre especialmente el cerebro, la médula espinal, ojos y orejas, condiciones asociadas con unas tendencias potenciales de sangrado tales como: la hemofilia, la trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares. Lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado. Otras: Menstruación, enfermedad del hígado con una hematosi empeorada. Uso exclusivo de especialistas.

Precauciones: Síndrome de coagulación blanca, resistencia a la heparina.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de indicaciones para los productos de la referencia.

Nuevas indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extra-corporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombotilaxis en conjunción con cirugía.





4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q).

El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas indicaciones:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
- Prevención de formación de coágulos en el sistema extra-corporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
- Tromboprofilaxis en conjunción con cirugía.
- Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
- Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q).

El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.



3.2.4.2 PRALUENT®150mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE PRALUENT® 75mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20097020 / 20117604
Radicado : 20181210998 / 20181211001
Fecha : 12/10/2018
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 150mg de Alirocumab
Cada mL de solución inyectable contiene 75mg de Alirocumab

Forma farmacéutica:
Solución Inyectable

Indicaciones:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con: hipercolesterolemia familiar heterocigota y enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta (ecvas manifiesta) quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas. El efecto de praluent no ha sido establecido en la morbilidad cardiovascular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes. Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (tml), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones

Y advertencias: precauciones: se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Praluent versión CCDS V5 + CCDS V6 LRC. Revisión agosto 2018
- Información para prescribir Praluent versión CCDS V5 + CCDS V6 LRC. Revisión agosto 2018

Nuevas indicaciones:

Praluent® está indicado para:

- Disminuir los niveles de lípidos: principalmente C-LDL, C-Total, Lp no HDL y Lp (a)
- Reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que requiere hospitalización) en adultos con enfermedad cardiovascular manifiesta
- Reducir el riesgo de mortalidad por todas las causas en adultos con enfermedad cardiovascular manifiesta
- Reducir el riesgo de muerte por enfermedad coronaria y de mortalidad cardiovascular en adultos con enfermedad cardiovascular manifiesta con C-LDL $\geq$ 100 mg/dL.

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia o dislipidemia mixta y diagnóstico de:

- Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota.
- Enfermedad CardioVascular Aterosclerótica Manifiesta (ECVA Manifiesta)* quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL propuestas para su nivel de riesgo CV.

*Síndrome coronario agudo, antecedentes de infarto de miocardio, angina estable o inestable, revascularización coronaria u otra, accidente cerebrovascular isquémico, Accidente Isquémico Transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica que se presuma de origen aterosclerótico.

Nuevas reacciones adversas:



La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

En diez ensayos controlados fase 3, que incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, síntomas de influenza y prurito.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

El perfil de seguridad de Praluent® en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (un estudio de desenlaces cardiovasculares a largo plazo) fue consistente con el perfil de seguridad general descrito en los ensayos controlados de fase 3.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.





En estudios controlados fase 3 en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad. En el estudio de desenlaces cardiovasculares, 2505 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 65 años de edad y 493 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 lista las reacciones adversas reportadas en un análisis conjunto de los datos de los ensayos controlados de fase 3 agrupados y de los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES. Las frecuencias para todos los eventos se calcularon en función de su incidencia en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 3:

Tabla 2 - Reacciones Adversas reportadas con Praluent® los datos agrupados de los estudios controlados fase 3 y el estudio ODYSSEY OUTCOMES

Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad Vasculitis por hipersensibilidad	
Infecciones e infestaciones		Influenza			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en la zona de inyección*			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito		Urticaria Eczema numular	
Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico		Signos y síntomas en el tracto respiratorio superior**			

* Incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor, hematoma

** Dolor principalmente orofaríngeo, rinorrea, estornudos.



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor y hematoma, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el sitio de inyección también ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab que en pacientes tratados con placebo (3.8% alirocumab, 2.1% placebo).

Reacciones alérgicas generales

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios. Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados. (Consulte la sección 6). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% alirocumab 7,8% placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Estudio de dosificación cada 4 semanas

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa más alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16.6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7.9% en el grupo placebo. La tasa de interrupción por reacciones en





el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores bajos de LDL-C

Aunque las consecuencias adversas de niveles muy bajos de LDL-C no se identificaron en ensayos con alirocumab, los efectos a largo plazo de niveles muy bajos de LDL-C son desconocidos. En estudios genéticos publicados, así como en ensayos clínicos y de observación con terapias hipolipemiantes, se ha asociado un mayor riesgo de aparición de diabetes con niveles más bajos de LDL-C.

Eventos cardiovasculares (CV)

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50).

Un estudio de evalúa el impacto de alirocumab sobre los desenlaces cardiovasculares está en curso, su criterio de evaluación primario está compuesto por eventos adversos cardiovasculares mayores adjudicados, es decir, muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización).

En un análisis interino post hoc del estudio LONG TERM, se observó una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en el brazo de alirocumab en comparación con el grupo de placebo: 22 de 1550 pacientes (1,4%) en el brazo de alirocumab y 24 de 788 pacientes (3,0%) en el grupo de placebo; HR=0,46 (IC 95%, 0,26 a 0,82).

En un análisis pre-especificado de los datos consolidados de los estudios de fase 3, se reportaron eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en 52 de 3182 pacientes (1,6%) en el grupo de alirocumab y 33 de 1792 pacientes (1,8%) en el grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95%, 0,52 a 1,25).





Mortalidad por todas las causas

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA)

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron Anticuerpos Anti-medicamento (ADA) en un 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas después de iniciado el tratamiento en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de estas fueron respuestas transitorias. Se observaron respuestas persistentes de ADA en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Los títulos de anticuerpos antimedamentos, incluidos los de anticuerpos neutralizantes (NAb), fueron bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por haberse presentado una mayor tasa de reacciones en el sitio de inyección en pacientes con ADA emergentes durante el tratamiento en comparación con pacientes con títulos negativos de ADA (7.5% vs 3.6%). Se desconocen las consecuencias a largo plazo del tratamiento continuo con alirocumab en pacientes con títulos positivos de ADA. En un grupo de diez estudios controlados con placebo y pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg Q2W, así como en otro un estudio clínico de pacientes tratados con alirocumab 75 mg Q2W o 300 mg cada 4 semanas (incluido algunos pacientes con ajuste de la dosis a 150 mg Q2W), la incidencia de detección de ADA y NAb fue similar a los resultados del estudio Odyssey Outcomes descrito anteriormente.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por





varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADA contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Praluent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración
Sensación parecida a la gripe.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la indicación, disminución del riesgo cardiovascular y de mortalidad no es una indicación como tal, sino que es una consecuencia del adecuado tratamiento del paciente y su respuesta al tratamiento.

Además, la Sala considera que al ser la variable primaria del estudio allegado, una variable compuesta (muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular isquémico fatal y no fatal, angina inestable que requiere hospitalización), se sobredimensiona la magnitud del efecto y puede llevar a una percepción inapropiada de los beneficios del tratamiento.

También considera que el interesado debe explicar por qué para el producto de la referencia, cuya indicación pretendida es la disminución del riesgo de mortalidad cardiovascular, no demuestra efecto significativo en la que puede considerarse la principal variable a considerar en este sentido (la disminución de muerte por enfermedad coronaria).

La Sala observa que se encuentra un beneficio relativo, si es necesario tratar a un alto número de pacientes para encontrar la disminución del riesgo de mortalidad en un limitado número de ellos.





3.2.4.3 KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509
Radicado : 20181210474
Fecha : 12/10/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:
Cada vial por 4mL contiene 100mg 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 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 mayor o igual al 50% de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk.

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con nsclc, cuyos tumores expresan pd-l1 con un mayor o igual al 1% ppt, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Carcinoma urotelial

Pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

En cuanto a la indicación para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o carcinoma urotelial metastásico, que no son elegibles para



tratamiento con quimioterapia que contiene cisplatino, la sala considera que el estudio keynote-052 no finalizado de un solo brazo no es evidencia suficiente para soportarla.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Pembrolizumab, en combinación con quimioterapia con platino-pemetrexed, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nscl no escamoso, avanzado o metastásico y sin mutaciones egfr o alk.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas advertencias y precauciones:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente



Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas.

Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas.

Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda

Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda

Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas.





Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda [ver reacciones adversas (7.1)]. 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 guillan-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico. En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda. El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (gvhd, por sus siglas en inglés) ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona en dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la



mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda [ver dosis y administración (2.1)]. 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.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización pd-l1, en modelos murinos de embarazo, altera la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, en base a su mecanismo de acción, que la administración de keytruda durante el embarazo podría causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o muerte fetal. Se sabe que la igg4 humana (inmunoglobulina) cruza la barrera placentaria y pembrolizumab es una igg4; por tanto, el pembrolizumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Keytruda no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con keytruda y al menos durante 4 meses después de la última dosis de keytruda.

Madres lactantes

Se desconoce si keytruda es secretada en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o suspender keytruda, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de keytruda para la madre.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones



- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 072018
- Información para prescribir Versión 072018

Nuevas dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC localmente avanzado o metastásico con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

- Al administrar Keytruda como parte de una combinación con quimioterapia, Keytruda debe administrarse primero. Ver también la información para prescribir de los agentes de quimioterapia administrados en combinación.

-

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.

Para el tratamiento adyuvante del melanoma, Keytruda debe administrarse hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

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 Grado 0-1*



	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grado 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 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 Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 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	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 Grado 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 $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente

Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 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 Grado 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grado 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 (Grado 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuarse permanentemente.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.



- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Indicaciones:

Melanoma:

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (nsclc, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan pd-l1 con un mayor o igual al 50% de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk.

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con nsclc, cuyos tumores expresan pd-l1 con un mayor o igual al 1% ppt, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Carcinoma urotelial

Pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

En cuanto a la indicación para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o carcinoma urotelial metastásico, que no son elegibles para tratamiento con quimioterapia que contiene cisplatino, la sala considera que el estudio keynote-052 no finalizado de un solo brazo no es evidencia suficiente para soportarla.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Pembrolizumab, en combinación con quimioterapia con platino-pemetrexed, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nsclc no escamoso, avanzado o metastásico y sin mutaciones egfr o alk.

Nueva indicación:

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.



Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

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 NSCLC no escamoso, metastásico / avanzado, sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

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) localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ 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.

** Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico. "

** Nota: la última indicación de la lista, fue previamente presentada para evaluación ante la Comisión Revisora el 12 de Septiembre de 2018 con el radicado número 20181185912, en la que se adjuntaron todos los soportes respectivos; por lo cual, si dicha indicación está aprobada al momento de conceptuar sobre las solicitudes que acompañan éste escrito, esa indicación debe figurar en el concepto que se emita, dentro del listado de indicaciones aprobadas.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días



después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

• Reacción Adversa	• KEYTRUDA • 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas • n=2799				
	• Todos los grados (%)	• Grado 2 (%)	• Grado 3 (%)	• Grado 4 (%)	• Grado 5 (%)
• Hipotiroidismo	• 8.5	• 6.2	• 0.1	• 0	• 0
• Hipertiroidismo	• 3.4	• 0.8	• 0.1	• 0	• 0
• Neumonitis*	• 3.4	• 1.3	• 0.9	• 0.3	• 0.1
• Colitis	• 1.7	• 0.4	• 1.1	• <0.1	• 0
• 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 NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%.

† 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 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 $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)



	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 $\geq 10\%$, 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.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado inscritos en Keynote-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Terapia Combinada

La tabla 5 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 5: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ 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 $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4])

(KEYNOTE-189)

• Eventos Adversos	• KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino • n=405		• Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino • n=202	
	• 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

Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron Keytruda en Keynote-042. Los eventos adversos más comunes (informados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes no tratados previamente con NSCLC que recibieron Keytruda en Keynote-024 y pacientes tratados previamente en Keynote-010 fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes en Keynote-042.

Tabla 6: Eventos adversos que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes con CPNM tratados con Keytruda y con una incidencia más alta que en el brazo de quimioterapia (diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [grados 3-5]) (Keynote-042)

Evento adverso	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-5 (%)
Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
Desórdenes Endocrinos				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que para la indicación de melanoma el interesado debe allegar datos a más largo plazo del estudio KEYNOTE 054 con datos de sobrevida global y calidad de vida teniendo en cuenta que el mismo se encuentra en curso y los reportes de seguridad



relacionados con muerte por miositis en el brazo del medicamento con el fin de establecer el adecuado balance riesgo beneficio.

La Sala considera que Las indicaciones deben ser únicamente:

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 NSCLC no escamoso, metastásico, sin aberraciones genómicas tumorales 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.

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) localmente avanzado o 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.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Adicionalmente, se debe ajustar el resto de modificaciones solicitadas a la presente indicación.

Así mismo, la Sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.3., en sentido de indicar que la siguiente indicación debe quedar así:





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.

3.2.4.4 DYSPOORT

Expediente : 20032324
Radicado : 20181077049 / 20181155475
Fecha : 03/08/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 300U de Complejo de hemaglutinina de toxina tipo a de clostridium botulinum

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas: (para uso bajo prescripción médica)

Dysport está indicado para la espasticidad focal, incluyendo el tratamiento de:

- O deformidad dinámica del pie equino, debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores, que no estén en cama.
- O tratamiento sintomático de espasticidad focal de extremidades superiores en adultos

Dysport también está indicado para los siguientes tratamientos:

- O tortícolis espasmódica en los adultos.
- O blefaroespasma en adultos.
- O espasmo hemifacial en adultos.
- O tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas.
- O hiperhidrosis axilar en adultos
- O hiperhidrosis palmar en adultos

Contraindicaciones:



Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de dysport.

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo a o b; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de dysport.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.



Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalsia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008501, emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.2.4.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión junio 2017
- Información para prescribir versión junio 2017

Nueva dosificación:





Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U



Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

Músculo	Dosis recomendada de Dysport (U)	Número de sitios de inyección por musculo
Musculo objetivo primario		
Músculo sóleo	300 - 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Cabeza medial	100 – 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 – 450 U	1 - 3
Músculos distales		
Tibial posterior	100 – 250 U	1 – 3
Flexor digitorum largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis	50 – 200 U	1 – 2



largo			
Flexor brevis	hallucis	50 – 100 U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport.

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.





Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección. Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/Kg/pierna	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se retiraron entre 16 - 22 semanas; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de



respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.

- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

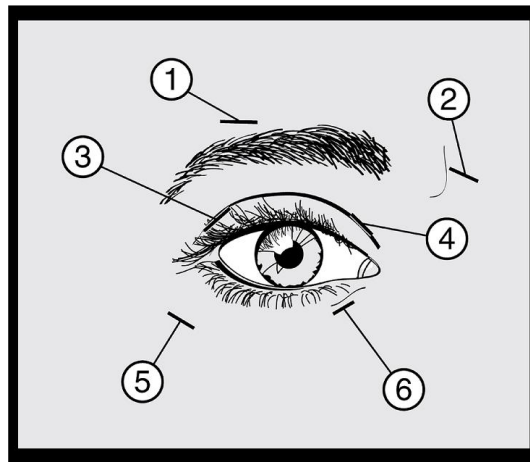
Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmó y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente, por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.



En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.





Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidróticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

Posología

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación.

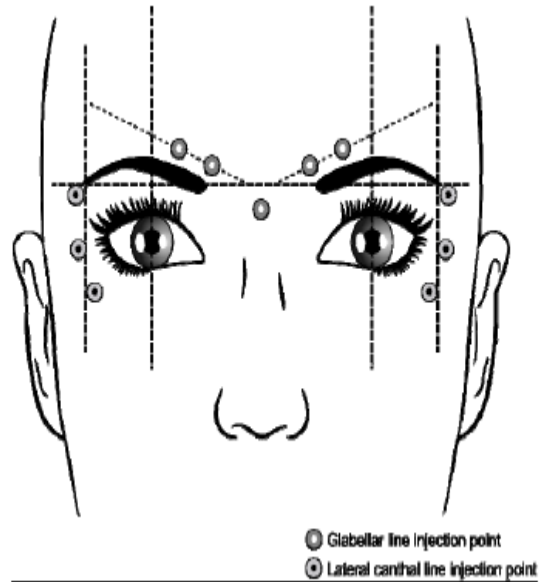
El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.



Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceras cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercilii). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración



Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Indicaciones terapéuticas: (para uso bajo prescripción médica)

Dysport está indicado para la espasticidad focal, incluyendo el tratamiento de:

- O deformidad dinámica del pie equino, debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores, que no estén en cama.
- O tratamiento sintomático de espasticidad focal de extremidades superiores en adultos

Dysport también está indicado para los siguientes tratamientos:

- O tortícolis espasmódica en los adultos.
- O blefaroespasma en adultos.
- O espasmo hemifacial en adultos.
- O tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas.
- O hiperhidrosis axilar en adultos
- O hiperhidrosis palmar en adultos

Nuevas indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- Extremidades superiores en adultos
- Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)
- Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- Tortícolis espasmódica
- Blefaroespasma
- Espasmo hemifacial
- Hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidrólicos.
- Hiperhidrosis palmar



Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Dysport está contraindicado en:

Individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Dysport o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Advertencias y precauciones especiales para su uso:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de



los pacientes experimentaron una disminución en los grupos de Dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.





Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport es desconocido y debe ser evitado.

Nuevas reacciones adversas:

General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10, Frecuentes > 1/100, Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasma, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI:

Clasificación del órganos	Frecuencia	Reacción adversa al
---------------------------------	------------	---------------------------



sistema		medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, dolor/enrojecimiento en el sitio de inyección.

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Disfagia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, dolor musculoesquelético
	Poco frecuente	Dolor en la extremidad

* La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Disfagia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito)



Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas
--	-----------	--------

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (e.j. dolor, eritema, moretones, etc), alteración de la marcha, fatiga.
	Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Tortícolis espasmódica

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Disfonía, disnea
	Raro	Aspiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Disfagia, boca seca
	Poco frecuente	Nausea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Debilidad muscular
	Frecuente	Dolor de cuello, dolor

		musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética
	Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Paresis facial
	Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares	Muy frecuente	Ptosis
	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Edema de párpados
	Raro	Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración compensatoria

**Hiperhidrosis Palmar**

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresis facial temporal (principalmente describe parálisis de frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía, trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, rash
	Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor,



		molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad

Líneas ciliares laterales moderadas a severas

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas y de otro género

Los efectos de la toxina botulínica pueden aumentar por fármacos que interfieren directa o indirectamente con la función neuromuscular (e.j. aminoglucósidos, bloqueadores tipo curare no despolarizantes, relajantes musculares) por lo que deben ser usados con precaución en pacientes tratados con la toxina botulínica debido al potencial de efectos indeseables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de la indicación “afectación de la articulación del tobillo en miembros inferiores en adultos debido a un accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)”, por cuanto en la información anexada no se encuentran resultados que soporten el beneficio del



medicamento para la indicación solicitada ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces medidos y en los tiempos de medición en que se presentó una diferencia estadísticamente significativa la misma no se observó en los tiempos de medición subsiguientes.

La Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nueva dosificación:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U

Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Extremidades superiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.



Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport.

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor.

Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección. Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/Kg/pierna	



Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se retiraron entre 16 - 22 semanas; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el musculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo



esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.

- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

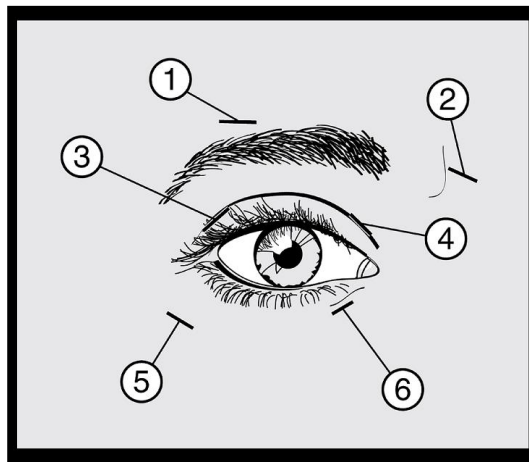
Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Blefaroespasmos y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmos esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmos y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.



Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente, por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.



Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no



utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

Posología

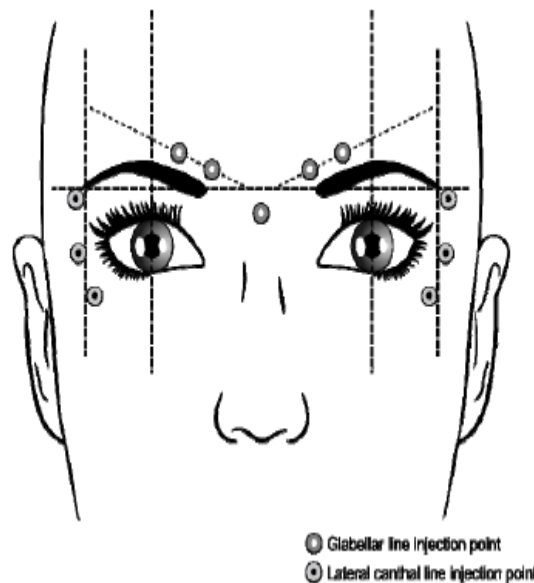
El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y



una en el músculo procerual cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercilii). Las inyecciones en el músculo ondulador deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:





- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Nuevas indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- Extremidades superiores en adultos
- Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- Tortícolis espasmódica
- Blefaroespasma
- Espasmo hemifacial
- Hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidróticos.
- Hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:



- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Dysport está contraindicado en:

Individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Dysport o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Advertencias y precauciones especiales para su uso:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos.





En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se





debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport es desconocido y debe ser evitado.

Nuevas reacciones adversas:

General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10, Frecuentes > 1/100, Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmos, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI:

Clasificación del órgano del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, dolor/enrojecimiento en el sitio de inyección.
---	-----------	--

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación
Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

Clasificación del órganos sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Disfagia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, dolor musculoesquelético
	Poco frecuente	Dolor en la extremidad

* La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (e.j. dolor, eritema, moretones, etc), alteración de la marcha,



Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		fatiga.
	Poco frecuente	Astenia
	Frecuente	Caídas

Tortícolis espasmódica

Clasificación del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Disfonía, disnea
	Raro	Aspiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Disfagia, boca seca
	Poco frecuente	Nausea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Debilidad muscular
	Frecuente	Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética
	Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan. Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmo y espasmo hemifacial

Clasificación del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Paresis facial
	Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares	Muy frecuente	Ptosis
	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Edema de párpados
	Raro	Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Clasificación del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas



Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresis facial temporal (principalmente describe parálisis de frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía, trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, rash
	Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)



Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad
-------------------------------------	----------------	-------------------

Líneas ciliares laterales moderadas a severas

Clasificación del sistema	órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso		Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares		Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas y de otro género

Los efectos de la toxina botulínica pueden aumentar por fármacos que interfieren directa o indirectamente con la función neuromuscular (e.j. aminoglucósidos, bloqueadores tipo curare no despolarizantes, relajantes musculares) por lo que deben ser usados con precaución en pacientes tratados con la toxina botulínica debido al potencial de efectos indeseables.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan al presente concepto.

3.2.4.5 ADCETRIS

Expediente : 20058697
 Radicado : 20181076892 / 20181209330
 Fecha : 11/10/2018
 Interesado : Takeda S.A.S.



Composición: Cada vial contiene 50mg de Brentuximab Vedotin

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- 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.
- tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.
- adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de células madre (TACM).

Contraindicaciones:

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 necrosis 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 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008500 emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.2.4.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión CCDS v. 7.0
- Información para prescribir versión CCDS v. 7.0

Nueva dosificación:

Linfoma de Hodgkin clásico en etapas III o IV previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorrubicina [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 primera línea de pacientes con HL.

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.

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.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

CTCL

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).



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 de Células Madre (TACM).

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTCL) que requieren terapia sistémica.

Adcetris® está indicado en el tratamiento, en combinación con quimioterapia, de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico en etapas III o IV previamente no tratado.

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, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron: neuropatía sensitiva periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y neutropenia.

En el conjunto de datos acumulados del Adcetris como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al fármaco en el 12% de los pacientes. La frecuencia de las únicas reacciones adversas graves al fármaco fue $\leq 1\%$.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados con ADCETRIS (SGN35-006) fueron contrarios a los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de la neuropatía motora periférica, con una mayor incidencia (28% vs 9 % En los estudios de fase 2 pivotales) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia de Grado 3 y dolor de



espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal.

Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris (doxorubicina, vinblastina y dacarbazina) para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL, consulte la información del producto.

En el estudio de Adcetris como terapia de combinación en 662 pacientes con HL avanzado de primera línea (C25003), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: neutropenia, náuseas, estreñimiento, vómitos, fatiga, neuropatía sensorial periférica, diarrea, pirexia, alopecia, neuropatía periférica, disminución del peso, dolor abdominal, anemia y estomatitis.

En pacientes que recibieron terapia combinada de marca comercial, se produjeron reacciones adversas graves en el 36% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia febril (17%), pirexia (6%) y neutropenia (3%).

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) en ambos grupos.

Las reacciones adversas para Adcetris® se enumeran por el Sistema de Clasificación de Órganos y Término Preferido del MedDRA (Ver Tabla 2). Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en categorías de frecuencia de: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$).

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 (incluyendo resultados fatales)
- Toxicidad pulmonar (incluyendo resultados fatales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluyendo resultados fatales) ¹⁰⁹
- Reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo anafilaxia ^{110,111}
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas incluyendo neutropenia febril
- Síndrome de lisis tumoral





- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo resultados fatales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluyendo resultados fatales)
- Hepatotoxicidad (incluyendo los resultados fatales)

También se ha reportado pancreatitis aguda (incluyendo resultados fatales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considere el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

Descontinuaciones

Monoterapia

Los eventos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes interrumpieron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la neutropenia.

Terapia de combinación

Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 13% de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica y neuropatía motora periférica.¹¹⁷ Siete por ciento de los pacientes suspendieron debido a neuropatía periférica. Tres pacientes ($<1\%$) interrumpieron el tratamiento debido a neutropenia.

Modificaciones de dosis

Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos en 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 el 17% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 15% de los pacientes.¹²¹

Terapia de Combinación

La neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos en la dosis en 24% y 8% de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento y el 1% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis por neutropenia y neutropenia febril, respectivamente.



La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 1% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 21% de los pacientes.

123

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes fueron sometidos a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en relación con los pacientes que probaron transitoriamente positivos o negativos.

La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris®

Nuevas interacciones:

Inhibidores, inductores y sustratos de CYP3A4

La co-administración de Adcetris® con ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A4 y de la P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó un aumento moderado en la exposición al MMAE. Los pacientes que están recibiendo inhibidores fuertes del CYP3A4 e inhibidores de la P-gp concomitantemente con Adcetris® deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

La coadministración del Adcetris® con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó una reducción moderada de la exposición al MMAE. No se espera que la coadministración de Adcetris® con los inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o la eficacia.^{89,90}

La coadministración de midazolam, un sustrato de CYP3A4, con Adcetris® no alteró el metabolismo del midazolam; Por lo tanto, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A4.

Doxorrubicina, Vinblastina y Dacarbazina

Las características farmacocinéticas en suero y plasma de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina fueron similares a las de la monoterapia.⁹²

La administración concomitante de Adcetris no afectó la exposición plasmática de doxorubicina, vinblastina o dacarbazina



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones puesto que no allega los datos ni justifica la no presentación de la información relacionada a la seguridad, eficacia y calidad de vida.

3.2.4.6 HIZENTRA 1g/5mL

Expediente : 20052622
Radicado : 20181012842 / 20181190667
Fecha : 18/09/2018
Interesado : CSL Behring AG

Composición:

Cada Vial por 5ml contiene Inmunoglobulina Humana Normal 1g (20%)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. Inmunodeficiencia común variable. Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de wiskott aldrich. Deficiencias de subclases de igg con infecciones recurrentes. Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia, éste es un trastorno extremadamente infrecuente, en todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad. Hizentra no debe administrarse por vía intravascular. Advertencias y precauciones especiales de uso: en caso de administración accidental de hizentra en vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de shock. Debe respetarse estrictamente la velocidad de perfusión indicada en la sección "dosificación / forma de administración: velocidad de perfusión". Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante su primer periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier acontecimiento adverso durante y 20 minutos después de la perfusión. Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que





reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas. Las reacciones alérgicas verdaderas son infrecuentes. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti-iga, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-iga para los que el tratamiento con medicamentos de igg sea la única opción, deberán cambiar al tratamiento con hizentra únicamente bajo una estricta supervisión médica. En casos muy infrecuentes, la inmunoglobulina humana puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana. Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que: los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la perfusión inicial lenta del producto (= 15 ml/hora/punto). Monitorear cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes durante el periodo de perfusión y por al menos 20 minutos después de la administración. Durante la perfusión y al menos una hora después, particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les cambie el tratamiento por un producto alternativo o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la última perfusión. La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la detención inmediata de la inyección. En caso de shock, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007836 emitido mediante Acta No. 04 de 2018, numeral 3.2.4.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones
- Inserto versión 4 de Mayo 2017

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia tipo I y II. Este es un trastorno extremadamente infrecuente. En todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados por el interesado al requerimiento del Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que las





contraindicaciones deben ser las siguientes y no como se encuentran en el Acta mencionada:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia tipo I y II. Este es un trastorno extremadamente infrecuente. En todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 4 de Mayo 2017 para el producto de la referencia.

3.2.4.7 SOLIRIS ® 300 mg SOLUCION PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870
Radicado : 20181051548 / 20181189980
Fecha : 18/09/2018
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 300mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Soliris (eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con: hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUA).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes del producto.

No inicie el tratamiento con soliris:

En pacientes con HPN:

? Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta. Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis. En pacientes con shua:

? Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.

? Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

Precauciones y advertencias:



No se espera que soliris afecte el componente aplásico de la anemia en los pacientes con HPN.

Infección meningocócica:

Debido a su mecanismo de acción, soliris aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección meningocócica (por neisseria meningitidis). Estos pacientes pueden estar en riesgo de sufrir una enfermedad por serogrupos poco comunes (en particular y, w135 y x), aunque puede aparecer enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben ser vacunados al menos 2 semanas antes de recibir soliris. Los pacientes menores de 2 años y los que sean tratados con soliris antes de transcurridas 2 semanas después de haber recibido una vacuna antimeningocócica deben ser tratados con antibióticos profilácticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Los pacientes deben ser revacunados de acuerdo con las directrices médicas vigentes para el uso de la vacuna. Se recomienda firmemente el uso de vacunas tetravalentes contra los serotipos a, c, y y w135, de preferencia las conjugadas. La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos. Se han notificado casos de infecciones graves o mortales por meningococo en pacientes tratados con soliris. Todos los pacientes deben ser observados para detectar los signos precoces de infección meningocócica, evaluados inmediatamente si se sospecha la infección y tratados con los antibióticos apropiados en caso necesario. Se debe informar a los pacientes de estos signos y síntomas, y sobre las acciones necesarias para obtener atención médica inmediata.

Otras infecciones sistémicas:

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con soliris debe ser administrado con precaución en pacientes con infecciones sistémicas activas. En los estudios clínicos, la gravedad y la frecuencia globales de las infecciones en los pacientes tratados con soliris fueron similares a las observadas en los pacientes tratados con placebo, aunque no se puede excluir un aumento en el número y la gravedad de las infecciones, particularmente las provocadas por bacterias encapsuladas. A los pacientes se les debe informar adecuadamente para que tengan mayor conocimiento de las infecciones potencialmente graves y de sus signos y síntomas.

Reacciones a la infusión:

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, la administración de soliris puede producir reacciones a la infusión o inmunogenicidad, que pueden provocar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (anafilaxia incluida), aunque los trastornos del sistema inmunológico observados dentro de las 48 horas posteriores a la administración de





soliris no difirieron de los observados tras la administración de placebo en la hpn, el shua y en otros estudios llevados a cabo con soliris. En los ensayos clínicos ningún paciente con hpn o shua presentó una reacción a la infusión que precisara interrumpir la administración de soliris. En todos los pacientes que presenten reacciones graves a la infusión se debe interrumpir la administración de soliris y administrar el tratamiento médico apropiado.

Inmunogenicidad:

Se han detectado respuestas poco frecuentes de títulos bajos de anticuerpos en los pacientes tratados con soliris en todos los estudios. En los estudios controlados con placebo se han notificado respuestas de títulos bajos con una frecuencia (3,4%) similar a la observada con el placebo (4,8%). En pacientes con SHUA tratados con soliris, se han detectado anticuerpos a soliris en 3/100 (3%) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1%) pacientes con SHUA han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes. Por tanto no se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Inmunización:

Antes de iniciar el tratamiento con SOLIRIS se recomienda que los pacientes con hpn y SHUA sean vacunados de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes. Además, todos los pacientes deben ser vacunados contra el meningococo al menos 2 semanas antes de recibir SOLIRIS. Los pacientes menores de 2 años de edad y aquellos que sean tratados con SOLIRIS antes de que hayan transcurrido 2 semanas después de recibir una vacuna antimeningocócica deben ser tratados con antibióticos profilácticos adecuados hasta que hayan transcurrido 2 semanas a partir de la vacunación. De estar disponibles, se recomiendan las vacunas tetravalentes conjugadas.

Los pacientes menores de 18 años de edad deben ser vacunados contra las infecciones por haemophilus influenzae y por neumococo, y deben adherirse estrictamente a las recomendaciones nacionales de vacunación para cada grupo de edad.

Tratamiento anticoagulante:

El efecto de suspensión de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con soliris no se ha establecido. El tratamiento con soliris no debe alterar el manejo del tratamiento anticoagulante.

Monitorización analítica:





Monitorización analítica en la hpn: los pacientes con HPN deben ser monitorizados en busca de signos y síntomas de hemólisis intravascular, incluidos los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH). Los pacientes con HPN que reciban tratamiento con soliris deben ser monitorizados de forma similar para detectar la hemólisis intravascular mediante la determinación de los niveles de LDH, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro de la pauta de dosificación recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Monitorización analítica en el SHUA: los pacientes con SHUA que reciban tratamiento con soliris deben ser monitorizados para detectar microangiopatía trombótica mediante determinaciones del recuento de plaquetas y de los niveles séricos de LDH y de creatinina, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro de la pauta de dosificación recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la HPN:

Si los pacientes interrumpen el tratamiento con SOLIRIS, deben ser monitorizados de forma estricta para detectar signos y síntomas de hemólisis intravascular. La hemólisis grave se identifica por unos niveles séricos de LDH superiores a los observados antes del tratamiento, junto con uno de los siguientes signos: una reducción absoluta de más del 25% en el tamaño del clon de la HPN en un período inferior o igual a una semana (en ausencia de dilución por una transfusión), un nivel de hemoglobina < 5 g/dl o una reducción de más de 4 g/dl en el nivel de hemoglobina en un período igual o menor a una semana, angina, un cambio en el estado mental, una elevación del 50% en el nivel de creatinina en suero o una trombosis. Monitoree a todo paciente que interrumpa el tratamiento con soliris durante 8 semanas por lo menos con el fin de detectar hemólisis grave y otras reacciones.

Si aparece una hemólisis grave tras la interrupción del tratamiento con soliris, plantéese los siguientes procedimientos/tratamientos: transfusión sanguínea (concentrados de hematíes), o transfusión de recambio si los hematíes de la HPN suponen más del 50% del total de los hematíes mediante análisis por citometría de flujo, anticoagulación, corticosteroides, o reinicio del tratamiento con soliris. En los estudios clínicos con soliris, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con soliris. No se observó ningún caso de hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el shua:

Se han observado en algunos pacientes complicaciones de microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del





tratamiento con soliris. La interrupción del tratamiento solo se debe considerarse si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de shua, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de soliris fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con shua interrumpen el tratamiento con soliris deben ser monitorizados de forma muy estricta para detectar los signos y síntomas de las complicaciones graves de microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con shua.

Tras la interrupción del tratamiento, las complicaciones graves de microangiopatía trombótica se pueden identificar mediante (i) la alteración de dos de los siguientes parámetros, o la alteración en determinaciones repetidas de cualquiera de ellos: una reducción del recuento de plaquetas igual o superior al 25% respecto al valor basal o al valor máximo del recuento plaquetario durante el tratamiento con soliris; un incremento igual o superior al 25% en la creatinina sérica en comparación con el nivel basal o el nadir observado durante el tratamiento con soliris; o un incremento igual o superior al 25% en los niveles de ldh en comparación con el nivel basal o el nadir observado durante el tratamiento con soliris; o (ii) cualquiera de los siguientes: un cambio en el estado mental o convulsiones; angina o disnea; o trombosis.

Si aparecen complicaciones graves de la microangiopatía trombótica tras la interrupción del tratamiento con soliris, plantéese la posibilidad de reiniciar el tratamiento con soliris, el tratamiento de soporte con PF/IP, o medidas específicas para los órganos que incluyen tratamiento de soporte renal con diálisis, soporte respiratorio mediante ventilación mecánica o anticoagulación.

Orientación formativa:





Todos los médicos que tengan intención de prescribir soliris deben estar seguros de conocer adecuadamente la guía de prescripción del médico. Los médicos deben discutir con los pacientes los riesgos y los beneficios del tratamiento con soliris, y proporcionarles un folleto de información al paciente y una tarjeta de seguridad del paciente.

Se debe indicar a los pacientes que si tienen fiebre, dolor de cabeza acompañado de fiebre y/o rigidez de cuello o sensibilidad a la luz deben buscar inmediatamente atención médica, ya que estos signos pueden indicar una infección meningocócica.

Excipientes:

Este medicamento contiene 5,00 MMOL de sodio por dosis (1 vial). Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que siguen una dieta con bajo contenido en sodio.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008166 emitido mediante Acta No. 06 de 2018, numeral 3.2.4.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 8.0
- Información para prescribir versión 8.0

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Soliris debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales o neuromusculares.

Posología

Pacientes adultos

En Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN):



La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos (>18 años) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 900 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días (ver sección 5.1).

En Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa) y Miastenia Gravis generalizada (MGg) refractaria:

La pauta posológica en el SHUa y la MGg refractaria para pacientes adultos (>18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1.200 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 1.200 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días (ver sección 5.1).

Pacientes pediátricos con HPN y SHUa

Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente.

En pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de Soliris consiste en:





Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Soliris no se ha estudiado en pacientes pediátricos con MGg refractaria.

Para pacientes adultos con SHUa y MGg refractaria y para pacientes pediátricos con SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/IPF (plasmaféresis o recambio plasmático, o perfusión de plasma fresco congelado):

Tipo de Intervención Plasmática	Última Dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de PF/RP/IPF	Pauta de la Dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o recambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	>600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Perfusión de plasma fresco congelado	>300 mg	300 mg por cada perfusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada perfusión o unidad de plasma fresco

Monitorización del tratamiento

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT). (Ver sección 4.4. Controles de laboratorio en SHUa).

Forma de administración

No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolus. Soliris solo debe administrarse mediante perfusión intravenosa según se describe a continuación.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración.

La solución diluida de Soliris se administrará mediante perfusión intravenosa durante 25-45 minutos en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es



necesario proteger de la luz la solución diluida de Soliris durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de Soliris, se interrumpirá la perfusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la perfusión no podrá superar las dos horas en adultos y adolescentes (de 12 a 18 años de edad) y cuatro horas en niños menores de 12 años de edad.

MGg refractaria

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente al cabo de 12 semanas de tratamiento con Soliris. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico al cabo de 12 semanas.

Nuevas indicaciones:

Soliris (Eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con:

- Hemoglobinuria Paroxística nocturna (HPN).
- Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa).

Soliris (Eculizumab) está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina (AChR).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes descritos en la sección 6.1.

El tratamiento con Soliris no debe ser iniciado en pacientes (ver sección 4.4):

- ☐ Con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta;
- ☐ Que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación

Advertencias y precauciones especiales de empleo





No se prevé que Soliris afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de Soliris aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo.

Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN, SHUa y MGg refractaria, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa) o exacerbación de la MG (MGg refractaria). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con Soliris. Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con Soliris y deben facilitarles un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente.



Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con Soliris debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a *Neisseria* y bacterias encapsuladas. Se han reportado infecciones serias con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Se debe aconsejar a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea así como sugerir la realización periódica de pruebas para los pacientes en riesgo.

Reacciones asociadas a la perfusión

La administración de Soliris puede causar reacciones asociadas a la perfusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). No obstante, en los estudios realizados sobre la HPN, el SHUa, la MGg refractaria y otras enfermedades, los trastornos del sistema inmunitario aparecidos durante las 48 horas después de la administración de Soliris no fueron distintos de los observados con placebo. En los ensayos clínicos, ningún paciente con HPN, SHUa o MGg refractaria experimentó una reacción debida a la perfusión que obligara a interrumpir la administración de Soliris. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la perfusión debe interrumpirse la administración de Soliris, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunogenicidad

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con Soliris. En los ensayos de HPN controlados con placebo se han notificado respuestas de anticuerpos bajos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4 %) y con placebo (4,8 %).

En pacientes con SHUa tratados con Soliris, se han detectado anticuerpos a Soliris en 3/100 (3 %) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1 %) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

En un ensayo de MGg refractaria controlado con placebo, ninguno (0/62) de los pacientes tratados con Soliris presentó una respuesta de anticuerpos frente al medicamento durante las 26 semanas de tratamiento activo.

Por tanto no se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.



Vacunación

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con Soliris, los pacientes con HPN, SHUa y MGg refractaria se vacunen inicialmente de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos los pacientes frente a infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes (ver infección meningocócica).

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra Haemophilus influenzae e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa y MGg refractaria, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN), MAT (SHUa) o exacerbación de la MG (MGg refractaria). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Tratamiento anticoagulante

El tratamiento con Soliris no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa

Los pacientes de los ensayos clínicos de MGg refractaria continuaron los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa mientras recibían tratamiento con Soliris. No se evaluó la retirada de los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa durante el tratamiento de la MGg refractaria con Soliris en los estudios controlados con placebo.

En el ensayo de extensión abierta (estudio ECU-MG-302), los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos inmunosupresores de fondo. En este escenario, se observó una disminución de la dosis diaria de al menos 1 inmunosupresor en el 47 %





de los pacientes. El motivo más frecuente para cambiar el tratamiento inmunosupresor fue la mejoría en los síntomas de la MG mientras recibían tratamiento con eculizumab. Cuando se reducen o interrumpen los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos de exacerbación de la enfermedad.

Monitorización de Pruebas de laboratorio en HPN

Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban Soliris, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Monitorización de Pruebas de laboratorio en SHUa

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo recuento de plaquetas, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina sérica. Puede ser necesario ajustar la dosis recomendada dentro de la pauta posológica recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la HPN

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con Soliris para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño de la clona HPN superior al 25 % (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina <5 g/dl o una disminución >4 g/dl en el plazo de una semana o inferior; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50 %; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con Soliris durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones. Si tras la interrupción de Soliris se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/ tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son >50 % de los eritrocitos





totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticoesteroides; o reinstauración del tratamiento con Soliris. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con Soliris. No se observó en ellos hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el SHUa

Se han observado en algunos pacientes complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento solo se debe considerar si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con Soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de Soliris fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con Soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con Soliris deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de Soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa.

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (i) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos: una disminución en el recuento plaquetario de 25 % o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con eculizumab; un aumento de la creatinina sérica de 25 % o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o bien, un aumento de la LDH sérica de 25 % o más en comparación con el valor inicial o punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o (ii) por





uno de los siguientes signos: un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

Si se produjesen complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de Soliris, debe considerarse reanudar el tratamiento con Soliris, tratamiento de soporte con intercambio plasmático o infusión de plasma, o medidas de apoyo órgano-específicas, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o la anticoagulación.

Interrupción del tratamiento en la MGg refractaria:

El uso de Soliris en el tratamiento de la MGg refractaria solo se ha estudiado en el ámbito de la administración crónica y el efecto de la interrupción de Soliris no se ha caracterizado. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que interrumpan el tratamiento con Soliris para detectar signos y síntomas de deterioro de la enfermedad.

Materiales educativos

Todo médico que tenga intención de prescribir Soliris debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe comentar con el paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con Soliris y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad. Los pacientes deben ser instruidos de manera que en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

Excipientes

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por 1 vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes que reciben dietas pobres en sodio.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 29 estudios clínicos completados y uno en curso que incluyeron 1.407 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones de diez enfermedades, incluyendo HPN, SHUa y MGg refractaria. La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de



inicio) y la reacción adversa grave notificada con más frecuencia fue sepsis meningocócica.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa y MGg refractaria. Se enumeran, siguiendo el sistema de clasificación de órganos y el término preferido, las reacciones adversas con eculizumab notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en 1.407 pacientes incluidos en los ensayos globales de eculizumab, que incluyen pacientes con HPN, SHUa y MGg refractaria y procedentes de la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	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 $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones		Neumonía, Infección del tracto respiratorio alto, Nasofaringitis, Infección del tracto urinario, Herpes bucal	Infección meningocócica ^a , Sepsis, Shock séptico, Peritonitis, Infección del tracto respiratorio inferior, Infección fúngica, Infección vírica, Bronquitis, Absceso, Celulitis, Gripe, Infección gastrointestinal, Cistitis, Infección, Sinusitis, Infección de los dientes	Infección por Aspergillus ^b , Artritis bacteriana ^b , Infección gonocócica del tracto genitourinario, Infección por Haemophilus influenzae, Impétigo, Gingivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, Anemia	Trombocitopenia, Linfopenia	Hemólisis*, Factor de coagulación anormal, Aglutinación de eritrocitos, Coagulopatía
Trastornos del			Reacción Anafiláctica,	



sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Enfermedad de Graves Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, Ansiedad, Cambios de humor	Sueños anormales, Alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, Disgeusia, Temblor	Parestesia	Síncope
Trastornos oculares			Visión borrosa	Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y laberinto			Acúfenos, Vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipertensión maligna, Hipotensión, Sofocos, Trastorno venoso	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Dolor bucofaríngeo	Disnea, Epistaxis, Irritación de la garganta, Congestión nasal, Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, Vómitos, Náuseas, Dolor abdominal	Estreñimiento, Dispepsia, Distensión abdominal	Reflujo gastroesofágico, Dolor gingival
Trastornos hepatobiliares				Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, Prurito, Alopecia	Urticaria, Eritema, Petequias, Hiperhidrosis, Sequedad de la piel	Dermatitis, Despigmentación de la piel
Trastornos músculo-		Artralgia, Dolor muscular, Dolor	Calambres musculares, Dolor óseo, Dolor de	Trismus

esqueléticos y del tejido conjuntivo		de las extremidades	espalda, Dolor en el cuello, Hinchazón de las articulaciones	
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, Disuria,	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea, Trastornos menstruales	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia, Escalofríos, Fatiga, Enfermedad pseudogripal	Edema, Molestias torácicas, Astenia, Dolor torácico, Dolor en el lugar de la perfusión	Extravasación, Parestesia en el lugar de la perfusión, Sensación de calor
Exploraciones complementarias			Incremento de la alanina aminotransferasa, Incremento de la aspartato aminotransferasa, Incremento de la gamma-glutamilttransferasa, Disminución del hematocrito, Disminución de la hemoglobina	Test de Coombs positivo ^b
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacciones relacionadas con la perfusión	

* Ver apartado Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

^a=Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de términos preferidos (PTs): sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por Neisseria; ^b= Reacciones adversas identificadas en los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, incluidos ensayos clínicos de HPN y SHUa, la reacción adversa más grave fue la septicemia meningocócica, la cual es una presentación común de las infecciones meningocócicas en pacientes tratados con Soliris. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la sepsis meningocócica y deben ser aconsejados de buscar atención médica de forma inmediata. Se han



reportado otros casos de especies de Neisseria, incluida la sepsis con Neisseria gonorrhoeae, Neisseria seicca/subflava, Neisseria spp. No especificada.

No se notificaron infecciones meningocócicas en los estudios clínicos completados de MGg refractaria.

Se detectaron anticuerpos a Soliris en un 2 % de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA y en un 3 % de los pacientes con SHUa utilizando un ensayo de puente por ECL. En los estudios controlados con placebo de MGg refractaria no se observaron anticuerpos frente al medicamento. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de Soliris.

En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de Soliris.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en el estudio M07-005 de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en la población de pacientes adultos con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.

El perfil de seguridad en los pacientes adolescentes con SHUa (pacientes de 12 años a menores de 18 años de edad) se corresponde al observado en los adultos. En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003, el perfil de seguridad resultó similar al observado en pacientes adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica resultó similar.

No se ha estudiado Soliris en pacientes pediátricos con MGg refractaria.

Población de edad avanzada

No se notificaron diferencias globales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes (< 65 años) (ver sección 5.1).





Pacientes con otras enfermedades

Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 13 estudios clínicos completados en los que 856 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa o MGg refractaria fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN, SHUa o MGg refractaria fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN, SHUa o MGg refractaria (ver Tabla 1 arriba). No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo electrónico Pharmacovigilance.Colombia@alexion.com, o al número telefónico (57) 1 6581892

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana (IVIg), puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de anticuerpos monoclonales como eculizumab, y de esa manera disminuir las concentraciones séricas de eculizumab. No se han llevado a cabo estudios de interacción con eculizumab en pacientes tratados con IVIg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones puesto que la falta de poder estadístico del estudio fase II no se resuelve con modificaciones poshoc del análisis estadístico.

En el estudio fase III el interesado reconoce que no existen diferencias estadísticamente significativas en la variable primaria, la Sala considera que los resultados de las variables secundarias y análisis poshoc de la variable primaria





permiten proponer hipótesis para investigar y no aportan conclusiones definitivas.

El estudio de seguimiento por no tener grupo comparador no aporta un nivel de evidencia que permita confiar en los resultados. En conjunto estos tres estudios no permiten hacer un balance beneficio riesgo favorable para el producto de la referencia en la indicación solicitada.

Adicionalmente, la Sala considera que dadas las alternativas disponibles llama la atención que para demostrar la seguridad y eficacia en la indicación solicitada se debería hacer estudios con comparador activo.

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Soliris debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales o neuromusculares.

Posología

Pacientes adultos

En Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN):

La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos (>18 años) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- **Fase inicial:** durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- **Fase de mantenimiento:** en la quinta semana, se administrarán 900 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de





una administración de 900 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días.

En Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa):

La pauta posológica en el SHUa para pacientes adultos (>18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1.200 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 1.200 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días.

Pacientes pediátricos con HPN y SHUa

Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente.

En pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de Soliris consiste en:

Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Para pacientes adultos con SHUa para pacientes pediátricos con SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/IPF (plasmaféresis o recambio plasmático, o perfusión de plasma fresco congelado):

Tipo de Intervención Plasmática	Última Dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de PF/RP/IPF	Pauta de la Dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o	300 mg	300 mg por cada sesión de	





recambio plasmático		plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	>600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Perfusión de plasma fresco congelado	>300 mg	300 mg por cada perfusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada perfusión o unidad de plasma fresco

Monitorización del tratamiento

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT)..

Forma de administración

No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolus. Soliris solo debe administrarse mediante perfusión intravenosa según se describe a continuación.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración.

La solución diluida de Soliris se administrará mediante perfusión intravenosa durante 25-45 minutos en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de Soliris durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de Soliris, se interrumpirá la perfusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la perfusión no podrá superar las dos horas en adultos y adolescentes (de 12 a 18 años de edad) y cuatro horas en niños menores de 12 años de edad.

Nuevas indicaciones:

Soliris (Eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con:

- Hemoglobinuria Paroxística nocturna (HPN).
- Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa).





Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias: Contraindicaciones

Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes descritos en la sección 6.1.

El tratamiento con Soliris no debe ser iniciado en pacientes:

- ☐ Con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta;
- ☐ Que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se prevé que Soliris afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de Soliris aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo.

Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la



vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con Soliris. Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con Soliris y deben facilitarles un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente.

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con Soliris debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a Neisseria y bacterias encapsuladas. Se han reportado infecciones serias con especies de Neisseria (diferentes de Neisseria meningitidis), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Se debe aconsejar a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea así como sugerir la realización periódica de pruebas para los pacientes en riesgo.

Reacciones asociadas a la perfusión

La administración de Soliris puede causar reacciones asociadas a la perfusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). No obstante, en los estudios realizados sobre la HPN, el SHUa y otras enfermedades, los trastornos del sistema inmunitario aparecidos durante las 48 horas después de la administración de Soliris no fueron distintos de los observados con placebo. En los ensayos clínicos, ningún paciente con HPN o SHUa experimentó una reacción debida a la perfusión que obligara a interrumpir la administración de Soliris. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la perfusión





debe interrumpirse la administración de Soliris, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunogenicidad

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con Soliris. En los ensayos de HPN controlados con placebo se han notificado respuestas de anticuerpos bajos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4 %) y con placebo (4,8 %).

En pacientes con SHUa tratados con Soliris, se han detectado anticuerpos a Soliris en 3/100 (3 %) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1 %) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

Vacunación

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con Soliris, los pacientes con HPN y SHUa se vacunen inicialmente de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos los pacientes frente a infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes.

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra Haemophilus influenzae e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.



**Tratamiento anticoagulante**

El tratamiento con Soliris no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa

En el ensayo de extensión abierta (estudio ECU-MG-302), los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos inmunosupresores de fondo. En este escenario, se observó una disminución de la dosis diaria de al menos 1 inmunosupresor en el 47 % de los pacientes. El motivo más frecuente para cambiar el tratamiento inmunosupresor fue la mejoría en los síntomas de la MG mientras recibían tratamiento con eculizumab. Cuando se reducen o interrumpen los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos de exacerbación de la enfermedad.

Monitorización de Pruebas de laboratorio en HPN

Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban Soliris, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Monitorización de Pruebas de laboratorio en SHUa

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo recuento de plaquetas, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina sérica. Puede ser necesario ajustar la dosis recomendada dentro de la pauta posológica recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la HPN

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrompan el tratamiento con Soliris para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración





sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño de la clona HPN superior al 25 % (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina <5 g/dl o una disminución >4 g/dl en el plazo de una semana o inferior; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50 %; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con Soliris durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones. Si tras la interrupción de Soliris se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son >50 % de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticoesteroides; o reinstauración del tratamiento con Soliris. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con Soliris. No se observó en ellos hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el SHUa

Se han observado en algunos pacientes complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento solo se debe considerar si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con Soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de Soliris fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con Soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con Soliris deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de



complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de Soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa.

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (i) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos: una disminución en el recuento plaquetario de 25 % o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con eculizumab; un aumento de la creatinina sérica de 25 % o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o bien, un aumento de la LDH sérica de 25 % o más en comparación con el valor inicial o punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o (ii) por uno de los siguientes signos: un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

Si se produjesen complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de Soliris, debe considerarse reanudar el tratamiento con Soliris, tratamiento de soporte con intercambio plasmático o infusión de plasma, o medidas de apoyo órgano-específicas, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o la anticoagulación.

Materiales educativos

Todo médico que tenga intención de prescribir Soliris debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe comentar con el paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con Soliris y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad. Los pacientes deben ser instruidos de manera que en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

Excipientes

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por 1 vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes que reciben dietas pobres en sodio.

Nuevas reacciones adversas:



Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 29 estudios clínicos completados y uno en curso que incluyeron 1.407 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones de diez enfermedades, incluyendo HPN y SHUa. La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio) y la reacción adversa grave notificada con más frecuencia fue sepsis meningocócica.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN y SHUa. Se enumeran, siguiendo el sistema de clasificación de órganos y el término preferido, las reacciones adversas con eculizumab notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en 1.407 pacientes incluidos en los ensayos globales de eculizumab, que incluyen pacientes con HPN y SHUa y procedentes de la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	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 $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones		Neumonía, Infección del tracto respiratorio alto, Nasofaringitis, Infección del tracto urinario, Herpes bucal	Infección meningocócica ^a , Sepsis, Shock séptico, Peritonitis, Infección del tracto respiratorio inferior, Infección fúngica, Infección vírica, Bronquitis, Absceso, Celulitis, Gripe, Infección gastrointestinal, Cistitis, Infección, Sinusitis, Infección de los dientes	Infección por Aspergillus ^b , Artritis bacteriana ^b , Infección gonocócica del tracto genitourinario, Infección por Haemophilus influenzae, Impétigo, Gingivitis



Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, Anemia	Trombocitopenia, Linfopenia	Hemólisis*, Factor de coagulación anormal, Aglutinación de eritrocitos, Coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción Anafiláctica, Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Enfermedad de Graves Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, Ansiedad, Cambios de humor	Sueños anormales, Alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, Disgeusia, Temblor	Parestesia	Síncope
Trastornos oculares			Visión borrosa	Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y laberinto			Acúfenos, Vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipertensión maligna, Hipotensión, Sofocos, Trastorno venoso	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Dolor bucofaríngeo	Disnea, Epistaxis, Irritación de la garganta, Congestión nasal, Rinorrea	



Trastornos gastrointestinales		Diarrea, Vómitos, Náuseas, Dolor abdominal	Estreñimiento, Dispepsia, Distensión abdominal	Reflujo gastroesofágico, Dolor gingival
Trastornos hepatobiliares				Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, Prurito, Alopecia	Urticaria, Eritema, Petequias, Hiperhidrosis, Sequedad de la piel	Dermatitis, Despigmentación de la piel
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, Dolor muscular, Dolor de las extremidades	Calambres musculares, Dolor óseo, Dolor de espalda, Dolor en el cuello, Hinchazón de las articulaciones	Trismus
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, Disuria,	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea, Trastornos menstruales	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia, Escalofríos, Fatiga, Enfermedad pseudogripal	Edema, Molestias torácicas, Astenia, Dolor torácico, Dolor en el lugar de la perfusión	Extravasación, Parestesia en el lugar de la perfusión, Sensación de calor
Exploraciones complementarias			Incremento de la alanina aminotransferasa, Incremento de la aspartato aminotransferasa, Incremento de la gamma-glutamilttransferasa, Disminución del hematocrito, Disminución de la hemoglobina	Test de Coombs positivo ^b
Lesiones traumáticas,			Reacciones relacionadas con la	



intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			perfusión	
--	--	--	-----------	--

* Ver apartado Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

^a=Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de términos preferidos (PTs): sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por Neisseria; b= Reacciones adversas identificadas en los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, incluidos ensayos clínicos de HPN y SHUa, la reacción adversa más grave fue la septicemia meningocócica, la cual es una presentación común de las infecciones meningocócicas en pacientes tratados con Soliris. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la sepsis meningocócica y deben ser aconsejados de buscar atención médica de forma inmediata. Se han reportado otros casos de especies de Neisseria, incluida la sepsis con Neisseria gonorrhoeae, Neisseria seicca/subflava, Neisseria spp. No especificada.

Se detectaron anticuerpos a Soliris en un 2 % de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA y en un 3 % de los pacientes con SHUa utilizando un ensayo de puente por ECL.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de Soliris.

En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de Soliris.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en el estudio M07-005 de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en la población de pacientes adultos con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.





El perfil de seguridad en los pacientes adolescentes con SHUa (pacientes de 12 años a menores de 18 años de edad) se corresponde al observado en los adultos. En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003, el perfil de seguridad resultó similar al observado en pacientes adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica resultó similar.

Pacientes con otras enfermedades

Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 13 estudios clínicos completados en los que 856 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN o SHUa fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN o SHUa. No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo electrónico Pharmacovigilance.Colombia@alexion.com, o al número telefónico (57) 1 6581892

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana (IVIg), puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de anticuerpos monoclonales como eculizumab, y de esa manera disminuir las concentraciones séricas de eculizumab. No se han llevado a cabo estudios de interacción con eculizumab en pacientes tratados con IVIg.





Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan al presente concepto.

3.2.4.8 MENOPUR ® 600 UI

Expediente : 20030087
Radicado : 2017045075 / 2017120463 / 2017124839 / 2017124832 / 20181203611
Fecha : 04/10/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial contiene 600UI de Menotropina Hp equivalente a LH actividad 600 UI y FSH actividad 600 UI

Forma Farmacéutica: Polvo Estéril para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: o anovulación, incluyendo la enfermedad de ovario poliquístico (SOP), en las mujeres que han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. O hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (TRA) (por ejemplo, la fertilización in vitro / transferencia embrionaria (FIV / TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Contraindicaciones:

- Hombres y mujeres. Menopur está contraindicado en hombres y mujeres con: Tumores de la glándula pituitaria o hipotalámica.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes utilizados en la fórmula.
- En hombres con Tumores en los testículos.
- En mujeres con Carcinoma ovárico, uterino o mamario. Embarazo y lactancia.
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida.
- Quistes ováricos u ovarios agrandados no producto de enfermedad poliquística ovárica. en las siguientes situaciones es imposible que el resultado del tratamiento sea favorable, y por lo tanto no se deberá administrar menopur.
- Falla ovárica primaria. Malformación de los órganos sexuales incompatible con embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con embarazo. o anomalías estructurales en las cuales no se puede esperar un resultado satisfactorio, por





ejemplo, oclusión de las trompas (a menos que se vaya inducir superovulación para IVF), disgenesia ovárica, ausencia de útero o menopausia prematura.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008116 emitido mediante Acta No. 06 de 2018, numeral 3.2.4.9 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto versión JULIO 2012
- Información para prescribir versión JULIO 2012

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

El tratamiento con Menopur debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. MENOPUR puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con Menopur consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).





El tratamiento con Menopur debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

La dosis inicial recomendada de Menopur es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente.

Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de MENOPUR. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente.

De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para menopur es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150





UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de Menopur.

Método de administración

Menopur 600 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C.

El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Menopur está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.

Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).





Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones

Menopur está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse Menopur:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados por el interesado al requerimiento del Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que las indicaciones deben ser las siguientes y no como se encuentran en el Acta mencionada:

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Menopur está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.

Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia



intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Julio 2012 y la información para prescribir versión Julio 2012 para el producto de la referencia.

3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.2.8.1 DARZALEX 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 20181198333
Fecha : 27/09/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica:
Solución Inyectable

Indicaciones:

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

Precauciones y advertencias:



Reacciones relacionadas con la infusión:

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.

La mayoría (91%) de las IRRS ocurrió en la primera infusión. Siete por ciento de los pacientes tuvo una IRR en más de una infusión. Los síntomas incluyeron de manera predominante (?5%) Congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náusea, y fueron de leves a moderados en gravedad. También se reportaron irrs graves (4%) incluyendo broncoespasmo (1.3%), hipertensión (1.3%), hipoxia (0.6%).

Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de irrs antes del tratamiento con darzalex. Interrumpa la infusión de darzalex para las irrs de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las irrs según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión.

Para la prevención de las irrs demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones. Adicionalmente, considere el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con darzalex en el caso de irrs que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a cd38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (rbc) 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 rbc 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 solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Información Versión Julio 09, 2018

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

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, ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.

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 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 Darzalextm (16 mg/kg)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de dosificación
- Información Versión Julio 09, 2018

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

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, ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.

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 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 DARZALEXTM (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.



3.2.8.2 HUMIRA® AC

Expediente : 20108951
Radicado : 20181209558
Fecha : 11/10/2018
Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición:
Cada mL contiene 100mg de Adalimumab

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:
Adultos

Artritis reumatoide: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (farmses). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes farmses.

Artritis temprana.

Espondilitis anquilosante: humira®ac está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea) humira®ac está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.

Psoriasis: humira®ac está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis psoriásica: inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Enfermedad de crohn: en pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.





Humira®ac ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Humira®ac induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, humira®ac reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: humira®ac está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa: humira®ac está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la hs.

Uveitis: humira®ac está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Humira®ac está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira®ac puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

Humira®ac está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de crohn en pediatría

Humira®ac está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.





Psoriasis en placa en pediatría

Humira®ac está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Humira®ac no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a humira®ac o a cualquiera de sus excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con humira®ac no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con humira®ac antes de comenzar la terapia.





Como ocurre con otros antagonistas del tnfr, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con humira®ac.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con humira®ac deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de humira®ac debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de humira®ac en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con humira®ac, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con humira®ac. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el bacilo de calmette-guerin (bcg)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con humira®ac.





Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con humira®ac, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con humira®ac en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con humira®ac. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben humira®ac deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con humira®ac.

+ según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del tnf, lo cual ha





resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del tnf son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del tnf en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis b

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis b (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB.





En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de humira® y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos

Los antagonistas del tnf, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de guillain barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de humira® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de humira® debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del tnf.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del tnf. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de hodgkin y no-hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias





raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células t hepatoesplénicas (hstcl, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y humira®ac. No es clara la asociación causal del hstcl con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con humira®ac.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos uva (puva), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con humira®ac.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del tnfr 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 tnfr.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.





Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de humira®ac e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del tnfr. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de humira®ac. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben humira®ac. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con humira®ac en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de farmes biológicos o antagonistas del tnfr

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del tnfr, 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 tnfr. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros farmes biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del tnfr no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células b y t efectoras ni en las



células asesinas naturales (nk, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con humira®ac.

Los pacientes que se tratan con humira®ac pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (icc), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del tnf una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la icc, incluyendo empeoramiento de la icc y nueva aparición de icc. Se han reportado también casos de empeoramiento de la icc en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar humira®ac en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos autoinmunes





El tratamiento con humira®ac puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con humira®ac a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con humira®ac, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CCDS 03320418, Abril 2018
- Información para prescribir CCDS 03320418, Abril 2018
- Instrucciones de uso CCDS 03320418, Abril 2018

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única





por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Humira®AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de Humira®AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (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®AC.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de HUMIRA®AC para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (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®AC.





Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (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 u 80 mg en semanas alternas. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.



Uveitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con humira en monoterapia

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

La dosis de HUMIRA®AC recomendada para pacientes desde los 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso corporal, (Tabla 1). MTX, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira®AC. Humira®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 1. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular.

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de Humira®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.



Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde los 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis es basada en el peso corporal (Tabla 2). Humira®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 2. Dosis de Humira®AC para pacientes con Artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
15 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas
Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Humira®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn Pediátrica

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes con enfermedad de Crohn desde 6 hasta 17 años de edad está basada en el peso corporal (Tabla 3). Humira®AC es administrado vía inyección subcutánea. Humira®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 3. Dosis de Humira®AC para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4
<40 Kg	80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 Kg	160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Algunos pacientes se pueden beneficiar al incrementar la dosis si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o respuesta inadecuada con la dosificación de mantenimiento.

- <40 kg: 20 mg cada semana
- ≥40 kg: 40 mg cada semana o 80 mg en semanas alternas

Humira®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Psoriasis en Placa Pediátrica

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4). Humira®AC es administrado vía inyección subcutánea. Humira®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 4. Dosis de Humira®AC para pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Peso del Paciente	Régimen de dosis
15 Kg a < 30 Kg	Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrados en semanas alternas.
≥ 30 Kg	Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrados en semanas alternas.

Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con Humira®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de Humira®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones



Humira®AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Humira®AC o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira®AC antes de comenzar la terapia (Ver Infecciones Oportunistas).

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Humira®AC.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de HUMIRA®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.





Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Humira®AC, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con HUMIRA®AC. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira®AC.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.





El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira®AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Humira®AC deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira®AC.

+ Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los





patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Humira®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.





Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y HUMIRA®AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.





No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira®AC.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Humira®AC.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira®AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia,





leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira®AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira®AC. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con HUMIRA®AC en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los





antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con HUMIRA®AC.

Los pacientes que se tratan con Humira®AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar HUMIRA®AC en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con Humira®AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira®AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira®AC, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población





de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 5 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 5: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
----------------	------------	------------------



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 Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
	Poco común	
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, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa





Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico





Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	(incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre)
	Poco común	Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal
	Poco común	Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)
	Común	Dolor en el pecho, Edema. Inflamación
	Poco	



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	común	
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 adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444





pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.





Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de HUMIRA®AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de





duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones $ALT \geq 3 \times ULN$ ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira-tratados y 2.4% en los pacientes control-tratados.

No ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en los estudios de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo





adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones Adversas Adicionales De la Vigilancia Postcomercialización o Ensayos Clínicos de Fase IV.

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 6: 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 hepato biliares*	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	

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 comparativos de dosis, puesto que lo anexado corresponde a modelamientos farmacocinéticos que es necesario confirmar clínicamente.

3.2.8.3 MENVEO®

Expediente : 20018959
 Radicado : 20181209850
 Fecha : 11/10/2018
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis de 0,5 mL de la vacuna reconstituida (vial+ vial) contiene:

- 10mcg de OLIGOSACARIDO MENINGOCOCICO GRUPO A 10 µG CONJUGADO CON PROTEINA CRM 197 DE CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE 16,7 A 33, 3 µG
- 5mcg de OLIGOSACARIDO MENINGOCOCICO GRUPO C 5 µG CONJUGADO CON PROTEINA CRM197 DE CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE 7,1 A 12,5 5 µG
- 5mcg de OLIGOSACARIDO MENINGOCOCICO GRUPO W-135, 5 µG CONJUGADO CON PROTEINA CRM197 DE CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE 3,3 A 8,3 µG.
- 5mcg de OLIGOSACARIDO MENINGOCOCICO GRUPO Y 5 µG CONJUGADO CON PROTEINA CRM197 DE CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE 5,6 A 10 µG

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado y solvente para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Menveo® está indicado en la inmunización activa de niños (desde los 2 meses de edad), adolescentes y adultos, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva



causada por los grupos a, c, w-135 e y de la neisseria meningitidis. El uso de esta vacuna debe realizarse conforme con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (crm197) o una reacción potencialmente mortal después de la administración previa de una vacuna con componentes similares.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo, incluyendo historia clínica detallada y estado de salud actual. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Menveo no se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia. Menveo no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de n. Meningitidis no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

No mezcle menveo o cualquiera de sus componentes con cualquier otra vacuna o diluyente en la misma jeringa o vial.

Precauciones

En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Menveo no ha sido evaluado en individuos inmunocomprometidos, individuos con infección por VIH, deficiencias del



complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica. Estos pueden no lograr respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos a, c, w-135 e y.

como con otras vacunas, la aplicación de menveo debe ser pospuesta en individuos que sufran de enfermedad febril aguda. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Interacciones

En niños de 2 a 23 meses de edad vacunados en ensayos clínicos, menveo fue administrado concomitantemente con vacunas que contenían los siguientes antígenos: toxoide diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, haemophilus influenzae tipo b (hib), polio inactivada, hepatitis b (vhb), hepatitis a inactivada, antígenos capsulares de las vacunas neumocócicas conjugadas heptavalentes y 13-valente (pcv 7 y pcv 13), rotavirus pentavalente y virus de sarampión, paperas, rubeola y varicela (mmrv). No se observó incremento en la reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas de rutina.

En dos estudios clínicos de lactantes que iniciaron la vacunación a los 2 meses de edad, menveo se administró en forma concomitante con las vacunas de rutina en el lactante a los 2, 4 y 6 meses de edad : toxoide diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, polio inactivada tipos 1, 2 y 3, hepatitis b, antígenos de haemophilus influenzae tipo b (hib); rotavirus pentavalente, y vacuna conjugada neumocócica heptavalente..para la dosis 4, administrada a los 12 meses de edad, menveo se administró en forma concomitante con las siguientes vacunas: conjugada neumocócica heptavalente, mmrv o mmr+v y hepatitis a inactivada. En un tercer estudio de lactantes que iniciaron la vacunación a los 2 meses de edad, menveo se administró en forma concomitante con las vacunas de rutina en el lactante a los 2, 4 y 6 meses incluyendo la vacuna conjugada neumocócica 13 valente. No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante con excepción del serotipo 6b de la vacuna neumocócica en un estudio, y contra serotipo 19a de la vacuna neumocócica en otro estudio, ambos después de la dosis 3.

No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica.

En un estudio clínico en niños (? 7 meses de edad), menveo se administró en forma concomitante con vacunas mmrv o mmr+v a los 12 meses de edad. No se observó interferencia inmunológica con las vacunas administradas en forma concomitante.





No existen datos disponibles para niños entre 2 y 10 años de edad en relación con la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran concomitantemente con menveo.

En el grupo de adolescentes (11 a 18 años de edad), menveo puede ser administrado concomitantemente con la vacuna contra tétanos, difteria de dosis reducida y pertussis acelular (tdap) y con la vacuna cuadrivalente de papiloma humano (tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante (vph). En este grupo de edad, menveo ha sido evaluado en dos estudios de co-administración ya sea con tdap sola o con tdap y vph. No existe evidencia de una mayor tasa de reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas en cada estudio. Las respuestas de anticuerpos a menveo y a los componentes de la vacuna de difteria, tétanos, pertussis o vph no se vieron negativamente afectadas por la co-administración. La administración secuencial de menveo un mes después de tdap produjo una respuesta inmune menor para el serogrupo w-135 medida por el porcentaje de sujetos con serorespuesta. Dado que al menos el 95% de los sujetos alcanzaron un hsba $\geq 1:8$ para el serogrupo w-135 post vacunación, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

En adultos, menveo puede ser administrado concomitantemente con otras vacunas: vacunas monovalente y combinada contra la hepatitis a y b, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido vi), encefalitis japonesa y rabia.

La administración concomitante de menveo con las vacunas contra hepatitis a y b, o con las vacunas contra la fiebre tifoidea (polisacárido vi) y fiebre amarilla, o con las vacunas contra la encefalitis japonesa y rabia fue evaluada en un estudio clínico en adultos. No hubo evidencia de interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos a los antígenos de la hepatitis a y b, fiebre tifoidea (polisacárido vi), fiebre amarilla, encefalitis japonesa y rabia después de completar las series de vacunación. Las respuestas de anticuerpos a menveo no se afectaron negativamente por la coadministración. No se observaron cambios en el perfil de seguridad de las vacunas.

La administración concomitante de menveo y otras vacunas diferentes a las listadas anteriormente no ha sido estudiada. Las vacunas concomitantes siempre deben ser administradas en sitios de inyección separados y preferiblemente contralaterales.

Si el receptor de una vacuna está en tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunológica puede verse disminuida.





Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo.

Se realizó un estudio sobre toxicidad reproductiva y de desarrollo en conejos hembras con una dosis de aproximadamente 10 veces la dosis humana (en base a peso corporal). No hubo evidencia de efectos en el desarrollo materno, fetal o post-natal debido a menveo.

Considerando la severidad de la enfermedad meningocócica invasiva causada por neisseria meningitidis serogrupos, a, c, w-135 e y, el embarazo no impide la vacunación cuando el riesgo de exposición está claramente definido.

Lactancia

Aunque no existen suficientes datos disponibles sobre el uso de menveo durante la lactancia, es improbable que los anticuerpos secretados en la leche sean dañinos cuando sean ingeridos por el lactante. Por tanto, menveo puede ser usado durante la lactancia.

Fertilidad

No hubo efectos sobre la reproducción o fertilidad en un estudio de toxicidad embriofetal y de desarrollo de conejos hembra que recibieron inyecciones intramusculares de menveo 35, 21 y 7 días antes de la copulación y en los días de gestación 7 y 20. La fertilidad de los machos no ha sido evaluada en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Se han reportado mareos después de la vacunación pero en raras ocasiones. Esto podría afectar de forma temporal la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Síndrome de guillain-barré (gbs):

Se ha informado que el síndrome de guillain-barré (gbs) tiene una relación temporal después de la administración de otra vacuna conjugada con polisacárido meningocócico. La decisión de administrar menveo® a sujetos con un historial conocido de síndrome de guillain-barré debe tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos.





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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión GDS 007 de 27 de junio de 2018
- Información para prescribir versión GDS 007 de 27 de junio de 2018

Nueva dosificación:
Dosis y administración

Posología

Vacunación primaria (ver efectos farmacodinámicos):

Niños de 2 a 23 meses de edad		Niños desde los 2 hasta los 10 años de edad	Adolescentes (desde los 11 años de edad) y adultos
En lactantes que inician la vacunación entre los 2 y los 6 meses de edad	Lactantes y niños no vacunados de 7 a 23 meses de edad		
Esquema de 4 dosis	Esquema de 3 dosis	Esquema de 2 dosis	1 dosis única
- 3 dosis, con un intervalo mínimo de 2 meses entre cada dosis - 4ª dosis durante el segundo año de vida (12-16 meses)	- 1ª dosis a partir de los 2 meses de edad. - 2ª dosis 2 meses después de la 1ª dosis - 3ª dosis tan pronto como sea posible durante el segundo año de vida.	2 dosis, con un intervalo mínimo de 2 meses. La segunda dosis se administrará durante el segundo año de vida.	1 dosis única

Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

Dosis de refuerzo



Menveo puede administrarse como una dosis de refuerzo a sujetos que previamente recibieron vacunación primaria con Menveo, otra vacuna meningocócica conjugada o vacuna meningocócica de polisacáridos no conjugada. La necesidad y momento para una dosis de refuerzo en sujetos vacunados previamente con Menveo deben definirse de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Población de edad avanzada

No existen datos para individuos mayores de 65 años de edad.

Existen datos limitados en individuos de edades entre 56-65 años.

Modo de administración

Menveo se debe administrar como una inyección intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo en lactantes o en el músculo deltoides (parte superior del brazo) en niños, adolescentes y adultos.

Deben usarse sitios de inyección separados si se administrara más de una vacuna a la vez.

Para instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver Instrucciones para su uso y manejo.
Instrucciones para su uso y manejo

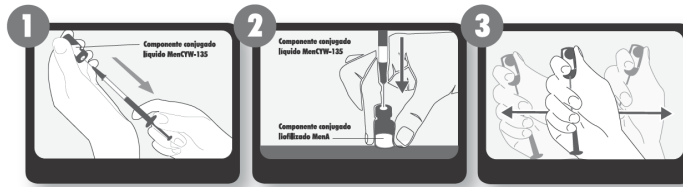
Los contenidos de los dos componentes en los dos diferentes envases (polvo MenA y solución MenCWY) deben ser mezclados antes de la vacunación, lo que proporciona una dosis de 0,5 ml.

Menveo debe ser preparado para la administración reconstituyendo el polvo (en el vial) con la solución (en el vial).

Los componentes de la vacuna deben ser inspeccionados visualmente antes y después de la reconstitución.

Usando una jeringa y una aguja adecuada (21G, 1 ½ pulgada de longitud o una 21G, 40 mm de longitud) extraiga el contenido completo del vial de solución e inyecte en el vial de polvo para reconstituir el componente conjugado MenA.

Invierta y agite el vial vigorosamente y luego extraiga 0,5 ml del producto reconstituido.



Sírvase notar que es normal que una pequeña cantidad del líquido permanezca en el vial luego de la extracción de la dosis.

Luego de la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro, libre de partículas extrañas visibles. En el caso que se observe algún material particulado extraño y/o variación del aspecto físico, no administre la vacuna.

Antes de la inyección cambie la aguja por una adecuada para la administración. Asegúrese de que no existan burbujas de aire presentes en la jeringa antes de inyectar la vacuna.

Después de la reconstitución, el producto se debe usar de inmediato. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25 °C.

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197).

Advertencias y precauciones

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Menveo debe posponerse en individuos que sufren de una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.



Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

No administrar la vacuna por vía intravascular, subcutánea ni intradérmica.

Menveo no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de *N. meningitidis* no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Menveo no ha sido evaluado en individuos inmunocomprometidos. Individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica pueden no lograr una respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos A, C, W-135 e Y.

Las personas que reciben tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) siguen teniendo un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por los grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, incluso después de la vacunación con Menveo.

Síndrome de Guillain-Barre (GBS):

Se ha informado que el síndrome de Guillain-Barre (GBS) tiene una relación temporal después de la administración de otra vacuna conjugada con polisacárido meningocócico. La decisión de administrar Menveo a sujetos con un historial conocido de Síndrome de Guillain-Barre debe tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos.

Embarazo y lactancia

Fertilidad





Los estudios en animales indican que Menveo no tiene efectos en la fertilidad femenina. Los efectos sobre la fertilidad masculina no se han evaluado en estudios con animales.

Embarazo

No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo.

Los estudios en animales con Menveo no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Menveo debe usarse durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario, y las posibles ventajas superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Aunque no existen suficientes datos disponibles sobre el uso de Menveo durante la lactancia, es improbable que los anticuerpos secretados en la leche sean dañinos cuando sean ingeridos por el lactante. Por tanto, Menveo puede ser usado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos de Menveo sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Reacciones adversas de ensayos clínicos

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con las siguientes frecuencias:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Rara	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy rara	$< 1/10.000$





Niños de 2 a 23 meses de edad

La seguridad de Menveo en el esquema de 4 dosis fue evaluada en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados en los cuales participaron 8735 lactantes de 2 meses de edad que recibieron Menveo concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina (ver interacciones). Un total de 2864 lactantes recibieron únicamente las vacunas pediátricas de rutina.

Serie primaria de tres dosis

La seguridad de Menveo se evaluó en 476 infantes que completaron una serie infantil de 3 dosis, incluidos 297 que recibieron dosis a los 2, 6 y 12 meses y 179 que recibieron dosis a los 2, 4 y 12 meses de edad.

Serie primaria de dos dosis

La seguridad de Menveo en el programa de 2 dosis fue evaluada en 2180 niños inmunizados entre 6 y 23 meses de edad en cuatro estudios aleatorizados que se enfocaron en la seguridad de Menveo administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina.

Esquema de una dosis

En tres estudios, la seguridad de una dosis de Menveo, cuando se administró concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina en el segundo año de vida fue evaluada en 537 sujetos.

Trastornos de metabolismo y nutrición:

Muy frecuente: desorden alimenticio

Trastornos del Sistema Nervioso:

Muy frecuente: llanto persistente, somnolencia

Trastornos Gastrointestinales:

Muy frecuente: diarrea, vómitos

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea



Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, sensibilidad en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm)

Frecuente: sensibilidad severa en el lugar de la inyección, fiebre

Poco frecuente: eritema en el sitio de inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm)

Niños de 2 a 10 años de edad

La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad está basada en 4 ensayos clínicos en los que 3181 sujetos recibieron Menveo.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuente: desorden alimenticio

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: somnolencia, dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuente: mialgia, artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, malestar, dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm)

Frecuente: eritema en el sitio de inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm), escalofríos, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección

Adolescentes y adultos de 11 a 65 años de edad

La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en adolescentes y adultos, está basada en cinco ensayos clínicos aleatorios controlados que incluyeron 6401 participantes (de 11 a 65 años de edad)



Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: dolor de cabeza

Poco frecuente: mareos

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Muy frecuente: mialgia

Frecuente: artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm), malestar

Frecuente: eritema en el sitio de inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm), fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, escalofríos

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección

Datos post-comercialización

Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Trastornos del sistema nervioso

Mareo, síncope, convulsión tónica, convulsión febril, dolor de cabeza, paresia facial, trastorno del equilibrio

Trastornos oculares

Ptosis del párpado

Trastornos del oído y del laberinto

Audición disminuida, dolor de oídos, vértigo, trastorno vestibular



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Dolor orofaríngeo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Afecciones bullosas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Artralgia, dolor óseo

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Prurito del sitio de inyección, dolor, eritema, inflamación e hinchazón, incluyendo hinchazón extensa de la extremidad inyectada, fatiga, malestar, pirexia

Exámenes complementarios
Alanina aminotransferasa elevada

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento
Caída, lesión en la cabeza.

Nuevas interacciones:

Niños de 2 a 23 meses de edad

Menveo puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: difteria, pertussis acelular, tétanos, Haemophilus influenzae tipo b (Hib), polio inactivada, hepatitis B (VHB), hepatitis A inactivada, vacunas neumocócicas conjugadas 7-valente y 13-valente (PCV7 y PCV13), rotavirus pentavalente y sarampión, paperas, rubeola y varicela (MMRV). No se observó incremento en la reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas de rutina en ensayos clínicos.

No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante con excepción de los serotipos 6B y 19A después de la dosis 3.

No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica.

Niños entre 2 y 10 años de edad





La seguridad e inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran concomitantemente con Menveo no han sido evaluadas.

Adolescentes de 11 a 18 años de edad

Menveo puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: vacuna contra tétanos, difteria de dosis reducida y pertussis acelular (Tdap) y con la vacuna cuadrivalente del virus de papiloma humano (Tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante (VPH).

No existe evidencia de mayor reactogenicidad, cambio en el perfil de seguridad o impacto en la respuesta de anticuerpos de las vacunas tras la administración conjunta en ensayos clínicos. La administración secuencial de Menveo un mes después de Tdap produjo una respuesta inmune menor para el serogrupo W-135 medida por el porcentaje de sujetos con serorespuesta. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Adultos

Menveo puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: hepatitis A y B, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis Japonesa y rabia.

No se observaron cambios en el perfil de seguridad de las vacunas cuando fueron coadministradas con Menveo en ensayos clínicos y no hubo evidencia de interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos a las vacunas.

La administración concomitante de Menveo y otras vacunas diferentes a las listadas anteriormente no ha sido estudiada. Si se debe administrar Menveo al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Si el receptor de una vacuna está en tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunológica puede verse disminuida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión GDS 007 de 27 de junio de 2018
- Información para prescribir versión GDS 007 de 27 de junio de 2018

Nueva dosificación:
Dosis y administración

Posología

Vacunación primaria:

Niños de 2 a 23 meses de edad		Niños desde los 2 hasta los 10 años de edad	Adolescentes (desde los 11 años de edad) y adultos
En lactantes que inician la vacunación entre los 2 y los 6 meses de edad	Lactantes y niños no vacunados de 7 a 23 meses de edad		
Esquema de 4 dosis	Esquema de 3 dosis	Esquema de 2 dosis	1 dosis única
- 3 dosis, con un intervalo mínimo de 2 meses entre cada dosis - 4ª dosis durante el segundo año de vida (12-16 meses)	- 1ª dosis a partir de los 2 meses de edad. - 2ª dosis 2 meses después de la 1ª dosis - 3ª dosis tan pronto como sea posible durante el segundo año de vida.	2 dosis, con un intervalo mínimo de 2 meses. La segunda dosis se administrará durante el segundo año de vida.	1 dosis única

Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

Dosis de refuerzo



Menveo puede administrarse como una dosis de refuerzo a sujetos que previamente recibieron vacunación primaria con Menveo, otra vacuna meningocócica conjugada o vacuna meningocócica de polisacáridos no conjugada. La necesidad y momento para una dosis de refuerzo en sujetos vacunados previamente con Menveo deben definirse de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Población de edad avanzada

No existen datos para individuos mayores de 65 años de edad.

Existen datos limitados en individuos de edades entre 56-65 años.

Modo de administración

Menveo se debe administrar como una inyección intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo en lactantes o en el músculo deltoides (parte superior del brazo) en niños, adolescentes y adultos.

Deben usarse sitios de inyección separados si se administrara más de una vacuna a la vez.

Para instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver Instrucciones para su uso y manejo.

Instrucciones para su uso y manejo

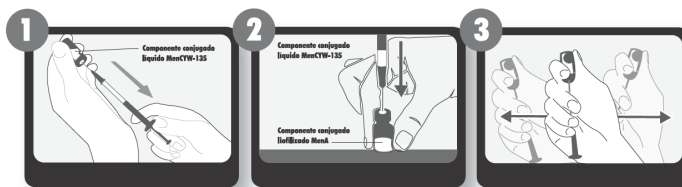
Los contenidos de los dos componentes en los dos diferentes envases (polvo MenA y solución MenCWY) deben ser mezclados antes de la vacunación, lo que proporciona una dosis de 0,5 ml.

Menveo debe ser preparado para la administración reconstituyendo el polvo (en el vial) con la solución (en el vial).

Los componentes de la vacuna deben ser inspeccionados visualmente antes y después de la reconstitución.

Usando una jeringa y una aguja adecuada (21G, 1 ½ pulgada de longitud o una 21G, 40 mm de longitud) extraiga el contenido completo del vial de solución e inyecte en el vial de polvo para reconstituir el componente conjugado MenA.

Invierta y agite el vial vigorosamente y luego extraiga 0,5 ml del producto reconstituido.



Sírvase notar que es normal que una pequeña cantidad del líquido permanezca en el vial luego de la extracción de la dosis.

Luego de la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro, libre de partículas extrañas visibles. En el caso que se observe algún material particulado extraño y/o variación del aspecto físico, no administre la vacuna.

Antes de la inyección cambie la aguja por una adecuada para la administración. Asegúrese de que no existan burbujas de aire presentes en la jeringa antes de inyectar la vacuna.

Después de la reconstitución, el producto se debe usar de inmediato. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25 °C.

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias: Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197).

Advertencias y precauciones

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.



Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Menveo debe posponerse en individuos que sufren de una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

No administrar la vacuna por vía intravascular, subcutánea ni intradérmica.

Menveo no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de *N. meningitidis* no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Menveo no ha sido evaluado en individuos inmunocomprometidos. Individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica pueden no lograr una respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos A, C, W-135 e Y.

Las personas que reciben tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) siguen teniendo un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por los grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, incluso después de la vacunación con Menveo.

Síndrome de Guillain-Barre (GBS):

Se ha informado que el síndrome de Guillain-Barre (GBS) tiene una relación temporal después de la administración de otra vacuna conjugada con polisacárido meningocócico. La decisión de administrar Menveo a sujetos con un historial conocido de Síndrome de Guillain-Barre debe tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos.





Embarazo y lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales indican que Menveo no tiene efectos en la fertilidad femenina. Los efectos sobre la fertilidad masculina no se han evaluado en estudios con animales.

Embarazo

No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo.

Los estudios en animales con Menveo no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Menveo debe usarse durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario, y las posibles ventajas superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Aunque no existen suficientes datos disponibles sobre el uso de Menveo durante la lactancia, es improbable que los anticuerpos secretados en la leche sean dañinos cuando sean ingeridos por el lactante. Por tanto, Menveo puede ser usado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos de Menveo sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Reacciones adversas de ensayos clínicos

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con las siguientes frecuencias:

Muy frecuente $\geq 1/10$



Frecuente	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Rara	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy rara	$< 1/10.000$

Niños de 2 a 23 meses de edad

La seguridad de Menveo en el esquema de 4 dosis fue evaluada en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados en los cuales participaron 8735 lactantes de 2 meses de edad que recibieron Menveo concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina. Un total de 2864 lactantes recibieron únicamente las vacunas pediátricas de rutina.

Serie primaria de tres dosis

La seguridad de Menveo se evaluó en 476 infantes que completaron una serie infantil de 3 dosis, incluidos 297 que recibieron dosis a los 2, 6 y 12 meses y 179 que recibieron dosis a los 2, 4 y 12 meses de edad.

Serie primaria de dos dosis

La seguridad de Menveo en el programa de 2 dosis fue evaluada en 2180 niños inmunizados entre 6 y 23 meses de edad en cuatro estudios aleatorizados que se enfocaron en la seguridad de Menveo administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina.

Esquema de una dosis

En tres estudios, la seguridad de una dosis de Menveo, cuando se administró concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina en el segundo año de vida fue evaluada en 537 sujetos.

Trastornos de metabolismo y nutrición:

Muy frecuente: desorden alimenticio

Trastornos del Sistema Nervioso:

Muy frecuente: llanto persistente, somnolencia

Trastornos Gastrointestinales:

Muy frecuente: diarrea, vómitos





Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, sensibilidad en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm)

Frecuente: sensibilidad severa en el lugar de la inyección, fiebre

Poco frecuente: eritema en el sitio de inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm)

Niños de 2 a 10 años de edad

La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad está basada en 4 ensayos clínicos en los que 3181 sujetos recibieron Menveo.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuente: desorden alimenticio

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: somnolencia, dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuente: mialgia, artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, malestar, dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm)

Frecuente: eritema en el sitio de inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm), escalofríos, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección

Adolescentes y adultos de 11 a 65 años de edad



La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en adolescentes y adultos, está basada en cinco ensayos clínicos aleatorios controlados que incluyeron 6401 participantes (de 11 a 65 años de edad)

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: dolor de cabeza

Poco frecuente: mareos

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Muy frecuente: mialgia

Frecuente: artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm), malestar

Frecuente: eritema en el sitio de inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm), fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, escalofríos

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección

Datos post-comercialización

Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Trastornos del sistema nervioso

Mareo, síncope, convulsión tónica, convulsión febril, dolor de cabeza, paresia facial, trastorno del equilibrio



Trastornos oculares
Ptosis del párpado

Trastornos del oído y del laberinto
Audición disminuida, dolor de oídos, vértigo, trastorno vestibular

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Dolor orofaríngeo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Afecciones bullosas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Artralgia, dolor óseo

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Prurito del sitio de inyección, dolor, eritema, inflamación e hinchazón, incluyendo hinchazón extensa de la extremidad inyectada, fatiga, malestar, pirexia

Exámenes complementarios
Alanina aminotransferasa elevada

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento
Caída, lesión en la cabeza.

Nuevas interacciones:

Niños de 2 a 23 meses de edad

Menveo puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: difteria, pertussis acelular, tétanos, Haemophilus influenzae tipo b (Hib), polio inactivada, hepatitis B (VHB), hepatitis A inactivada, vacunas neumocócicas conjugadas 7-valente y 13-valente (PCV7 y PCV13), rotavirus pentavalente y sarampión, paperas, rubeola y varicela (MMRV). No se observó incremento en la reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas de rutina en ensayos clínicos.



No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante con excepción de los serotipos 6B y 19A después de la dosis 3.

No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica.

Niños entre 2 y 10 años de edad

La seguridad e inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran concomitantemente con Menveo no han sido evaluadas.

Adolescentes de 11 a 18 años de edad

Menveo puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: vacuna contra tétanos, difteria de dosis reducida y pertussis acelular (Tdap) y con la vacuna cuadrivalente del virus de papiloma humano (Tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante (VPH).

No existe evidencia de mayor reactogenicidad, cambio en el perfil de seguridad o impacto en la respuesta de anticuerpos de las vacunas tras la administración conjunta en ensayos clínicos. La administración secuencial de Menveo un mes después de Tdap produjo una respuesta inmune menor para el serogrupo W-135 medida por el porcentaje de sujetos con serorespuesta. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Adultos

Menveo puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: hepatitis A y B, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis Japonesa y rabia.

No se observaron cambios en el perfil de seguridad de las vacunas cuando fueron coadministradas con Menveo en ensayos clínicos y no hubo evidencia de interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos a las vacunas.



La administración concomitante de Menveo y otras vacunas diferentes a las listadas anteriormente no ha sido estudiada. Si se debe administrar Menveo al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Si el receptor de una vacuna está en tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunológica puede verse disminuida.

3.2.8.4 HEXAXIM®

Expediente : 20072153
Radicado : 20181211011
Fecha : 12/10/2018
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Composición: Cada dosis (0,5 ml) contiene: Toxoide diftérico purificado $\geq$ de 20,0 UI; Toxoide tetánico purificado $\geq$ 40,0 UI; Antígenos de Bordetella pertusis: Toxoide pertúsico 25,0 microgramos, Antígenos de Bordetella pertusis: Hemaglutinina filamentosa 25,0 microgramos; Virus de poliomielitis (inactivado) Tipo 1 (Mahoney) 40,0 UD, Virus de poliomielitis inactivado Tipo 2 (MEF-1) 8,0 UD, Virus de poliomielitis inactivado Tipo 3 (Saukett) 32,0 UD; Antígeno de superficie de Hepatitis B 10,0 microgramos; Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b (conjugado con proteína tetánica (PRPT) 22-36 microgramos) 12,0 microgramos.

Forma farmacéutica:

Suspensión inyectable

Indicaciones:

Hexaxim es una vacuna. Hexaxim ayuda a proteger contra la difteria, contra la tos ferina, contra la hepatitis b, contra la poliomielitis y contra enfermedades graves provocadas por el haemophilus influenzae de tipo b. Hexaxim se administra a niños desde las seis semanas de edad.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: no use Hexaxim si su hijo/a:

Ha tenido una reacción alérgica (hipersensibilidad):

?« a una vacuna antidifterica, antitetanica, contra la tos ferina (cualquier vacuna que proteja contra la tos ferina), contra la hepatitis b, antipoliomielítica o contra hib.





?« a cualquiera de los otros ingredientes indicados en la seccion composicion.

Tiene una temperatura moderada o alta o una enfermedad aguda (fiebre, dolor de garganta, tos, resfriado, gripe, etc.) Es posible que la vacunacion con hexaxim deba ser pospuesta hasta que su hijo/a se sienta mejor. Ha padecido encefalopatia (lesiones cerebrales) en los 7 dias siguientes a una dosis de una vacuna contra la tos ferina (acelular o de celula entera). Sufre de una afeccion progresiva o enfermedad grave que afecte el cerebro (trastorno neurologico progresivo, encefalopatia progresiva) y el sistema nervioso o sufre de epilepsia no controlada.

Precauciones y advertencias:

Precauciones especiales de uso: informe a su medico antes de la vacunacion si su hijo/a:

Es alergico/a (hipersensible) al glutaraldehido, formaldehido, neomicina, estreptomycin o polimixina b, dado que estas sustancias se usan durante el proceso de fabricacion. Sigue un tratamiento que suprime sus defensas inmunitarias o si su hijo/a presenta una inmunodeficiencia: en estos casos, la respuesta inmunitaria a la vacuna puede verse disminuida. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar.

Sin embargo, la vacunacion de los sujetos que presentan una inmunosupresion cronica, como una infeccion por el vih, esta recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

Sufre de deficiencia renal cronica (enfermedad de los rinones). Si su hijo ha presentado sindrome de guillain-barre (sensibilidad anormal, paralisis) o neuropatia del plexo braquial (paralisis, dolor difuso en brazo y hombro) tras la inyeccion de una vacuna que contenia toxoide tetanico (vacuna contra el tetanos), la decision de administrar de nuevo una vacuna que contenga toxoide tetanico, en este caso, debera ser evaluada por el medico, sufre de esclerosis multiple (incluyendo trastornos visuales, hormigueo, paralisis facial, adormecimiento o debilidad de los musculos, problemas de coordinacion y equilibrio). Su medico evaluara el beneficio potencial que ofrece la vacunacion. Tiene algun problema con la sangre que provoque facilmente amoratamiento o sangrado por largo tiempo tras pequenos cortes. El medico le aconsejara si su hijo/a debe recibir o no hexaxim. Si se informa alguno de los eventos siguientes asociados cronologicamente con la administracion de la vacuna, debera evaluarse cuidadosamente la decision de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertusico:

?« fiebre, temperatura de 40 o c o mas en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique.





?« síncope o estado similar al ¡§shock¡¨ con algun episodio de hipotonia¡vhiporreactividad (disminucion de energia) en las 48 horas siguientes a la vacunacion.

?« Llanto persistente e inconsolable más de 3 horas de duración, que aparece en las 48 horas siguientes a la vacunación.

?« Convulsiones con o sin fiebre, que aparecen en los 3 días siguientes a la vacunación.

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

- Modificación de dosificación
- Información para prescribir versión 04/2017
- Resumen de las Características del Producto Versión 04/2017

Nueva dosificación:

Posología

Vacunación primaria:

La vacunación primaria consiste en dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o en tres dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas), de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Todos los esquemas de vacunación, incluyendo el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad pueden aplicarse independientemente de si se ha administrado o no una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, Hexaxim se puede utilizar como dosis adicional de vacuna contra la hepatitis B a partir de las seis semanas de edad. Si se requiere una segunda dosis de vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, se debe utilizar una vacuna monovalente contra la hepatitis B.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, el esquema secuencial hexavalente/pentavalente/hexavalente con Hexaxim y una vacuna pentavalente DTaPIPv/ Hib puede utilizarse para la vacunación primaria de lactantes de acuerdo con las recomendaciones oficiales.





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de dosificación
- Información para prescribir versión 04/2017
- Resumen de las Características del Producto Versión 04/2017

Nueva dosificación:

Posología

Vacunación primaria:

La vacunación primaria consiste en dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o en tres dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas), de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Todos los esquemas de vacunación, incluyendo el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad pueden aplicarse independientemente de si se ha administrado o no una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, Hexaxim se puede utilizar como dosis adicional de vacuna contra la hepatitis B a partir de las seis semanas de edad. Si se requiere una segunda dosis de vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, se debe utilizar una vacuna monovalente contra la hepatitis B.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, el esquema secuencial hexavalente/pentavalente/hexavalente con Hexaxim y una vacuna pentavalente DTaPIPv/ Hib puede utilizarse para la vacunación primaria de lactantes de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

3.2.8.5 VENTIA® 2%

Expediente : 20048078

Radicado : 20181211866





Fecha : 16/10/2018
Interesado : Uno Healthcare S.A.S.

Composición:
Cada vial x 50mL contiene 1g de Alfa - 1 Antitripsina

Forma farmacéutica:
Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

- Indicada para el aumento crónico y terapia de manteniendo en pacientes con enfisema debido a la deficiencia congénita demostrada de alfa 1 antitripsina (ATT) (inhibidor de alfa 1 proteinasa (API)).

Contraindicaciones:

- Pacientes con deficiencia de inmunoglobulina a (IGA) con anticuerpos contra IGA. - pacientes que presenta una historia de severas reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo anafilaxis, a productos AAT. Precauciones y advertencias: - puede contener trazas de IGA los pacientes con deficiencia selectiva o grave de IGA y con anticuerpos conocidos a IGA tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos conocidos a IGA tienen un mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad severa y reacciones anafilácticas.- monitorear los signos vitales continuamente y observar al paciente cuidadosamente a lo largo de la infusión. - si se producen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas suspender inmediatamente la infusión. - tenga a disposición epinefrina y otra terapia apropiada de apoyo para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica o anafilactoide aguda. - debido a que este producto está hecho de plasma humano puede transmitir agentes patógenos humanos. La seguridad y efectividad en pediatría y en mayores de 65 años no está establecida, por lo tanto no se recomienda su uso

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

- Modificación de dosificación
- Información para prescribir versión 3200004062-01

Nueva dosificación:

Dosis 60mg/kg de peso corporal por vía intravenosa, una vez por semana en población adulta. Administrar a una tasa que no exceda los 0,2mL/Kg peso corporal por minuto, dependiendo de la respuesta y el confort del paciente.



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Información para prescribir versión 3200004062-01**

Nueva dosificación:

Dosis 60mg/kg de peso corporal por vía intravenosa, una vez por semana en población adulta. Administrar a una tasa que no exceda los 0,2mL/Kg peso corporal por minuto, dependiendo de la respuesta y el confort del paciente.

3.2.8.6 EYLIA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA

Expediente : 20039088

Radicado : 2017189892

Composición: Un mL de solución para inyección contiene 40 mg de aflibercept.

Indicaciones: Eylia® está indicado para el tratamiento de

- Degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (DMAE húmeda)
- Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)
- Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)
- Edema macular diabético (EMD)
- Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la posología para el producto de referencia. Debido a que el interesado solicita la expresamente la modificación de la posología.





CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la posología para el producto de referencia es la siguiente:

Posología y forma de administración

EYLIA® es para inyección intravítrea.

Sólo debe ser administrado por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

Pauta posológica

Degeneración macular relacionada a la edad neovascular (húmeda) (DMAE húmeda)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

El tratamiento con EYLIA® se inicia con una inyección mensual (cada cuatro semanas) para tres dosis consecutivas, seguida por una inyección cada 2 meses (8 semanas).

Con base en la valoración del médico de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo de tratamiento podría mantenerse en dos meses o extenderse adicionalmente usando un régimen de administración de “tratar y extender”, aumentando los intervalos entre inyecciones en incrementos de 2 o 4 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente hasta un mínimo de dos meses durante los primeros 12 meses de tratamiento.

No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones. De acuerdo al criterio médico, el programa de visitas de monitorización puede ser más frecuente que las visitas para administrar las inyecciones.

No se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a cuatro meses entre inyecciones.





Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)
La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra una vez al mes (cada 4 semanas) hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales con una diferencia no menor a 4 semanas entre cada una. El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos (régimen de tratar y extender).

Generalmente, el monitoreo se debe efectuar en las visitas de inyección. Durante la extensión del intervalo de tratamiento y hasta que se complete el tratamiento, el cronograma de monitoreo debe ser establecido por el médico responsable del tratamiento en función de la respuesta de cada paciente.

Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)
La dosis recomendada de EYLIA® es de 2mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Posterior a la inyección inicial, el tratamiento se debe administrar mensualmente (cada 4 semanas) hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales con una diferencia no menor a 4 semanas entre cada una.

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos (régimen de tratar y extender).

Generalmente, el monitoreo se debe efectuar en las visitas de inyección. Durante la extensión del intervalo de tratamiento y hasta que se complete el tratamiento, el cronograma de monitoreo debe ser establecido por el médico responsable del tratamiento en función de la respuesta de cada paciente.



**Edema macular diabético (EMD)**

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección) administrado por inyección intravítrea mensualmente (una vez cada 4 semanas) durante las primeras 5 dosis consecutivas, seguidas por una inyección cada 2 meses (8 semanas). No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas). Tras los primeros 12 meses de tratamiento con EYLIA®, en función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamiento puede ampliarse, como una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando gradualmente los intervalos entre tratamiento para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

Por tanto, el programa de monitorización se determinara según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con EYLIA®.

Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

La dosis recomendada de EYLIA® es una única inyección intravítrea de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución inyectable).

Solo deben administrarse dosis adicionales si los resultados visuales y anatómicos indican que la enfermedad persiste. Las recurrencias se tratan como manifestaciones nuevas de la enfermedad.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas).

Información adicional sobre poblaciones especiales



Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal: No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal con EYLIA®. Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis con EYLIA® en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada: No es necesaria ninguna consideración especial.

**3.2.8.7 CLEXANE INYECTABLE 20 MG / 0,2 ML.
CLEXANE 40 MG/ 0,4 ML INYECTABLE.
CLEXANE INYECTABLE 60MG / 0,6ML
CLEXANE 80MG/ 0,8 ML**

Expediente : 36240 / 36241 / 56400 / 56401
Radicado : 20181211073 / 20181211079 / 20181211081 / 20181211082
Fecha : 12/10/2018
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa pre llenada con 0.2mL contiene 20mg de Enoxaparina sódica
Cada jeringa pre llenada con 0.4mL contiene 40mg de Enoxaparina sódica
Cada jeringa pre llenada con 0.6mL contiene 60mg de Enoxaparina sódica
Cada jeringa pre llenada con 0.8mL contiene 80mg de Enoxaparina sódica

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Anticoagulante usado en profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (etv), en particular cuando pueda estar asociada con cirugía ortopédica o cirugía general. Profilaxis de tromboembolismo en pacientes médicos confinados a la cama debido a una enfermedad aguda, incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (tvp), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de angina inestable y de infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento st.



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.

Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente.

Endocarditis séptica.

Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (hit) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Advertencias generales

Las heparinas de bajo peso molecular no deben ser utilizadas en forma intercambiada ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar especial atención y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.

Anestesia espinal/epidural:

Ha habido casos de hematomas del neuroeje informados con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural, con el resultado final de parálisis a largo plazo o permanente. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos adicionales que afectan la hemostasis, tales como los aines. El riesgo parece incrementarse también por la punción repetida o traumática del neuroeje o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal, el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica debe ser considerado. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la



enoxaparina sea bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido.

La colocación o remoción del catéter debe ser diferida al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0.75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1.5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los niveles anti-xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial. Pacientes que reciben 0.75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o remoción del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después de la remoción del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30ml/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para la remoción del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y el al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar anticoagulación en el contexto de una anestesia epidural /espinal o punción lumbar, se requiere control frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores) y disfunción intestinal y/o vesical.

Los pacientes deben ser instruidos acerca de la necesidad de informar a su médico en forma inmediata si experimentan cualquiera de los signos o síntomas antes enumerados. Si se sospechan signos o síntomas de hematoma espinal, son necesarios el diagnóstico y tratamiento inmediatos, incluyendo la descompresión de la medula espinal.

Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (hit) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden





persistir varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (hit) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

Procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea

Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el infarto de miocardio sin onda q y el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento st, se debe adherir de forma precisa a los intervalos de dosificación recomendados para la enoxaparina sódica. Es importante para alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la icp. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, la funda debe ser removida inmediatamente. Si se utiliza un método de compresión manual, la funda debe ser removida 6 horas después de la última inyección iv/sc de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica es continuado, la siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción de la funda. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.

Mujeres embarazadas con prótesis valvulares mecánicas

El uso de clexane para trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares mecánicas no ha sido estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas a quienes se administró enoxaparina (1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron un bloqueo de la válvula y condujeron a la muerte materna y fetal. Ha habido informes postventa aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en un mayor riesgo de tromboembolismo.

Exámenes de laboratorio:

A las dosis utilizadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no altera en forma significativa el tiempo de sangrado ni las pruebas globales de coagulación, ni afecta la agregación plaquetaria o la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis mayores puede presentarse un incremento en el aptt (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del act (tiempo activado de coagulación). Los incrementos



en el aptt y el act no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para controlar la actividad de la enoxaparina sódica.

Precauciones

No administre el fármaco por vía intramuscular.

Hemorragias: como con otros anticoagulantes, se puede presentar sangrado en cualquier sitio. Si se presenta sangrado, el origen de la hemorragia debe investigarse y se debe aplicar el tratamiento apropiado.

La enoxaparina sódica, igual que cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como:

- desórdenes de la hemostasis
- historia de úlcera péptica
- accidente isquémico reciente
- hipertensión arterial severa no controlada
- retinopatía diabética
- neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente
- uso concomitante de medicaciones que afecten la hemostasis.

Prótesis valvulares cardíacas mecánicas:

El uso de enoxaparina sódica en inyección no ha sido estudiado adecuadamente para trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas. Se han reportado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas que han recibido enoxaparina para trombopprofilaxis. Factores de confusión, incluyendo enfermedad subyacente y datos clínicos insuficientes, han limitado la evaluación de estos casos. Algunos de ellos fueron en mujeres embarazadas en quienes la trombosis condujo a muerte de la madre o el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo.

Hemorragias en pacientes de edad avanzada:

No se ha observado incremento en la tendencia al sangrado en las dosis dentro del rango profiláctico. En los pacientes de edad avanzada (especialmente mayores de 80 años) puede haber un incremento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas con dosis dentro del rango terapéutico. Se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, hay un incremento en la exposición a la enoxaparina sódica, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias. Ya que la exposición a la enoxaparina sódica está incrementada significativamente en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min), se recomienda reajustar las dosis tanto para las dosis en los rangos terapéutico y profiláctico. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Bajo peso

Se ha observado un incremento en la exposición a la enoxaparina sódica con dosis profilácticas (sin ajuste por peso) en mujeres de bajo peso (< 45 kg) y en hombres de bajo peso (<57 kg), lo que puede favorecer un mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso monitoreo clínico en estos pacientes.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos ($\text{imc} > 30$ kg/m²) aún no ha sido determinada plenamente y no hay consenso sobre el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

Monitoreo del recuento de plaquetas

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y mediada por anticuerpos también existe con las heparinas de bajo peso molecular. De manifestarse la trombocitopenia, generalmente aparece entre los días 5 y 21 luego del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. Por lo tanto, se recomienda medir el recuento de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el recuento de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.

Embarazo y lactancia

Embarazo



Dado que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y porque los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento se debe usar durante el embarazo sólo si el médico ha establecido una necesidad imperiosa.

Lactancia

Como precaución, las madres amamantando que reciben enoxaparina sódica deben ser advertidas que eviten la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enoxaparina no tiene efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Inserto Armonizado Versión CCDS V13 LRC 9 de Febrero de 2017. Revisión Febrero 2017

Nueva dosificación:

General

- Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (p.ej., cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección se debe aplicar 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con elevado riesgo de tromboembolismo (p.ej., cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 7 a 10 días. En algunos pacientes podría ser apropiado un tratamiento de mayor duración, y enoxaparina sódica se debe continuar mientras haya un riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente esté ambulatorio.

La terapia continuada con 40 mg una vez al día por 3 semanas después de la terapia inicial ha resultado beneficiosa en cirugía ortopédica.



Para recomendaciones especiales respecto a los intervalos de dosificación para anestesia raquídea / epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea (ver Advertencias y Precauciones).

- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica está prescrito por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Enoxaparina sódica se puede administrar subcutáneamente bien como una inyección única de 1,5 mg/kg o en dos inyecciones diarias de 1mg/kg. En pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1mg/kg administrada dos veces al día.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral se debe iniciar cuando sea apropiado y el tratamiento con enoxaparina sódica se debe continuar hasta alcanzar un efecto terapéutico anticoagulante (Razón Normalizada Internacional 2 a 3).

- Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas por inyección subcutánea, administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico oral (100 a 325 mg una vez al día). El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días, y se continúa hasta la estabilización clínica. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

- Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg. Para pacientes con un alto riesgo de hemorragia, la dosis se debe reducir a 0,5 mg/kg para un acceso vascular doble o 0,75 mg/kg para un acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, enoxaparina sódica se debe introducir en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga que lo normal, se puede dar una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

- Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo IV único de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguida por 1 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por la dosificación de 1 mg/kg subcutánea para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes ≥ 75 años de edad, ver sección Ancianos.

Cuando se administra junto con un agente trombolítico (específico o no específico de la fibrina), enoxaparina sódica se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como el paciente sea diagnosticado con un IMEST, y se mantendrá bajo esta terapia (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté contraindicada.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero. Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP): si la última dosis de enoxaparina sódica SC se aplicó menos de 8 horas antes de inflar el balón, no se requieren dosis adicionales. Si la última dosis SC se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Poblaciones Especiales

- Insuficiencia renal severa:

Se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), de acuerdo con las siguientes tablas, dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en esta población de pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos terapéuticos:

Dosificación estándar	Insuficiencia renal severa
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
1.5 mg/kg SC una vez al día	1 mg/kg SC una vez al día
Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento T en pacientes < de 75 años	
Bolo IV único de 30 mg más una dosis de 1 mg/kg SC seguida por 1 mg/kg SC dos veces al día. (Max. 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)	Bolo IV único de 30 mg más una dosis 1 mg/kg SC seguida por 1 mg/kg SC una vez al día. (Max. 100 mg para la primera dosis subcutánea únicamente)
Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento T en pacientes ancianos ≥ 75 años	

0,75 mg/kg SC dos veces al día sin bolo inicial. (Max. 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)	1 mg/kg SC una vez al día sin bolo inicial (Max. 100 mg para la primera dosis subcutánea únicamente)
--	--

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos:

Dosificación estándar	Insuficiencia renal severa
40 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día
20 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día

Los ajustes de la dosis recomendada no aplican para la indicación de hemodiálisis.

- Insuficiencia renal leve y moderado:

Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80 mL/min), se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

- Pacientes pediátricos:

La eficacia y la seguridad de enoxaparina sódica en niños no se han establecido.

- Ancianos:

Para el tratamiento del infarto del miocardio con elevación del segmento ST en pacientes ancianos ≥ 75 años de edad, no use un bolo IV inicial. Comience la dosificación con 0,75 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por 0,75 mg/kg subcutánea para las dosis restantes). Para otras indicaciones, no se requiere reducción de la dosis en ancianos, a menos que la función renal esté afectada (ver Advertencias y Precauciones).

- Insuficiencia hepática:

En ausencia de estudios clínicos, se debe tener cautela en pacientes con deterioro de la función hepática.

- Anestesia espinal/epidural:

- Para pacientes que reciben anestesia espinal /epidural (ver sección Advertencias Anestesia Epidural / Espinal).

5.3 Administración:

- Inyección subcutánea: Clexane® (Enoxaparina sódica) se administra por inyección subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de trombosis venosa profunda, tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) y tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (ver Técnica de Inyección Subcutánea, al final de este prospecto/inserto).
- Inyección IV en bolo: para el infarto del miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento se debe iniciar con una inyección IV en bolo, seguida inmediatamente por una inyección subcutánea.
- Inyección en la línea arterial: el medicamento se administra a través de la línea arterial en un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

No se debe administrar por ruta intramuscular.

- Técnica para inyección subcutánea: ver instrucciones de uso al final del prospecto/inserto.
- Técnica de inyección intravenosa en bolo (para indicación en IMEST solamente):

Enoxaparina sódica se debe administrar a través de una línea intravenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe lavarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y luego de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica para limpiar la línea de restos de medicamentos. Enoxaparina sódica se puede administrar con seguridad junto con solución salina normal (NaCl 0,9%) o dextrosa 5% en agua.

- Bolo inicial de 30 mg

Para el bolo inicial de 30 mg, usando una jeringa graduada prellenada con enoxaparina sódica, descarte el volumen en exceso hasta retener solamente 30 mg



(0,3 mL) en la jeringa. Ahora, la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

- Bolo adicional para ICP cuando la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de la inflación del balón

Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP), se debe administrar un bolo IV adicional de 0,3 mg/Kg si la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón (ver Dosificación y Administración: Tratamiento de IMEST agudo).

A fin de asegurar la exactitud del pequeño volumen que se inyecta, se recomienda diluir el medicamento hasta 3 mg/mL.

Para obtener una solución de 3 mg/mL, usando una jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda usar una bolsa de infusión de 50 mL (por ej., usando solución salina normal (0,9%) o dextrosa 5% en agua) de la siguiente manera:

Retire 30 mL de la bolsa de infusión con una jeringa y descarte el líquido. Inyecte el contenido completo de la jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica en los 20 mL restantes en la bolsa. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa. Retire el volumen requerido de la solución diluida con una jeringa para la administración en la línea intravenosa.

Después de completar la dilución, el volumen a inyectar se puede calcular usando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (mL) = Peso del paciente (kg) × 0,1] o usando la tabla que se presenta abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usar.

Volumen a inyectar a través de la línea intravenosa después de hacer la dilución:

Peso requerido [kg]	Dosis requerida (0,3mg/kg) [Mg]	Volumen a inyectar de la dilución final a una concentración de 3 mg/mL [mL]
45	13,5	4,5
50	15,0	5,0
55	16,5	5,5
60	18,0	6,0
65	19,5	6,5
70	21,0	7,0
75	22,5	7,5
80	24,0	8,0
85	25,5	8,5

90	27,0	9,0
95	28,5	9,5
100	30,0	10,0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto Armonizado Versión CCDS V13 LRC 9 de Febrero de 2017. Revisión Febrero 2017**

Nueva dosificación:

General

- **Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos:**

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (p.ej., cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección se debe aplicar 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con elevado riesgo de tromboembolismo (p.ej., cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 7 a 10 días. En algunos pacientes podría ser apropiado un tratamiento de mayor duración, y enoxaparina sódica se debe continuar mientras haya un riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente esté ambulatorio.

La terapia continuada con 40 mg una vez al día por 3 semanas después de la terapia inicial ha resultado beneficiosa en cirugía ortopédica.

Para recomendaciones especiales respecto a los intervalos de dosificación para anestesia raquídea / epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

- **Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos:**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica está prescrito por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Enoxaparina sódica se puede administrar subcutáneamente bien como una inyección única de 1,5 mg/kg o en dos inyecciones diarias de 1mg/kg. En pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1mg/kg administrada dos veces al día.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral se debe iniciar cuando sea apropiado y el tratamiento con enoxaparina sódica se debe continuar hasta alcanzar un efecto terapéutico anticoagulante (Razón Normalizada Internacional 2 a 3).

- Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas por inyección subcutánea, administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico oral (100 a 325 mg una vez al día). El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días, y se continúa hasta la estabilización clínica. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

- Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg. Para pacientes con un alto riesgo de hemorragia, la dosis se debe reducir a 0,5 mg/kg para un acceso vascular doble o 0,75 mg/kg para un acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, enoxaparina sódica se debe introducir en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga que lo normal, se puede dar una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

- Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo IV único de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguida por 1 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por la dosificación de 1 mg/kg subcutánea para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes ≥ 75 años de edad, ver sección Ancianos.

Cuando se administra junto con un agente trombolítico (específico o no específico de la fibrina), enoxaparina sódica se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos

los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como el paciente sea diagnosticado con un IMEST, y se mantendrá bajo esta terapia (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté contraindicada.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero. Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP): si la última dosis de enoxaparina sódica SC se aplicó menos de 8 horas antes de inflar el balón, no se requieren dosis adicionales. Si la última dosis SC se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Poblaciones Especiales

- Insuficiencia renal severa:

Se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), de acuerdo con las siguientes tablas, dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en esta población de pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos terapéuticos:

Dosificación estándar	Insuficiencia renal severa
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
1.5 mg/kg SC una vez al día	1 mg/kg SC una vez al día
Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento T en pacientes < de 75 años	
Bolo IV único de 30 mg más una dosis de 1 mg/kg SC seguida por 1 mg/kg SC dos veces al día. (Max. 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)	Bolo IV único de 30 mg más una dosis 1 mg/kg SC seguida por 1 mg/kg SC una vez al día. (Max. 100 mg para la primera dosis subcutánea únicamente)
Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento T en pacientes ancianos ≥ 75 años	

0,75 mg/kg SC dos veces al día sin bolo inicial. (Max. 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)	1 mg/kg SC una vez al día sin bolo inicial (Max. 100 mg para la primera dosis subcutánea únicamente)
---	--

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos:

Dosificación estándar	Insuficiencia renal severa
40 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día
20 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día

Los ajustes de la dosis recomendada no aplican para la indicación de hemodiálisis.

- Insuficiencia renal leve y moderado:

Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80 mL/min), se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

- Pacientes pediátricos:

La eficacia y la seguridad de enoxaparina sódica en niños no se han establecido.

- Ancianos:

Para el tratamiento del infarto del miocardio con elevación del segmento ST en pacientes ancianos ≥ 75 años de edad, no use un bolo IV inicial. Comience la dosificación con 0,75 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por 0,75 mg/kg subcutánea para las dosis restantes). Para otras indicaciones, no se requiere reducción de la dosis en ancianos, a menos que la función renal esté afectada.

- Insuficiencia hepática:

En ausencia de estudios clínicos, se debe tener cautela en pacientes con deterioro de la función hepática.

- Anestesia espinal/epidural:

- Para pacientes que reciben anestesia espinal /epidural.

5.3 Administración:

- **Inyección subcutánea:** Clexane® (Enoxaparina sódica) se administra por inyección subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de trombosis venosa profunda, tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) y tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.
- **Inyección IV en bolo:** para el infarto del miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento se debe iniciar con una inyección IV en bolo, seguida inmediatamente por una inyección subcutánea.
- **Inyección en la línea arterial:** el medicamento se administra a través de la línea arterial en un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

No se debe administrar por ruta intramuscular.

- **Técnica para inyección subcutánea:** ver instrucciones de uso al final del prospecto/inserto.
- **Técnica de inyección intravenosa en bolo (para indicación en IMEST solamente):**
Enoxaparina sódica se debe administrar a través de una línea intravenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe lavarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y luego de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica para limpiar la línea de restos de medicamentos. Enoxaparina sódica se puede administrar con seguridad junto con solución salina normal (NaCl 0,9%) o dextrosa 5% en agua.

- Bolo inicial de 30 mg

Para el bolo inicial de 30 mg, usando una jeringa graduada prellenada con enoxaparina sódica, descarte el volumen en exceso hasta retener solamente 30 mg (0,3 mL) en la jeringa. Ahora, la dosis de 30 mg puede inyectarse



directamente en la línea intravenosa.

- Bolo adicional para ICP cuando la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de la inflación del balón

Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP), se debe administrar un bolo IV adicional de 0,3 mg/Kg si la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón.

A fin de asegurar la exactitud del pequeño volumen que se inyecta, se recomienda diluir el medicamento hasta 3 mg/mL.

Para obtener una solución de 3 mg/mL, usando una jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda usar una bolsa de infusión de 50 mL (por ej., usando solución salina normal (0,9%) o dextrosa 5% en agua) de la siguiente manera:

Retire 30 mL de la bolsa de infusión con una jeringa y descarte el líquido. Inyecte el contenido completo de la jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica en los 20 mL restantes en la bolsa. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa. Retire el volumen requerido de la solución diluida con una jeringa para la administración en la línea intravenosa.

Después de completar la dilución, el volumen a inyectar se puede calcular usando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (mL) = Peso del paciente (kg) × 0,1] o usando la tabla que se presenta abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usar.

Volumen a inyectar a través de la línea intravenosa después de hacer la dilución:

Peso requerida [kg]	Dosis requerida (0,3mg/kg) [Mg]	Volumen a inyectar de la dilución final a una concentración de 3 mg/mL [mL]
45	13,5	4,5
50	15,0	5,0
55	16,5	5,5
60	18,0	6,0
65	19,5	6,5
70	21,0	7,0
75	22,5	7,5
80	24,0	8,0
85	25,5	8,5
90	27,0	9,0





95	28,5	9,5
100	30,0	10,0

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. BEVACIZUMAB

CONCEPTO: La presente unificación relacionada con información de seguridad aplica para todos los productos con el principio activo Bevacizumab en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 1 mL contiene Bevacizumab 25 mg

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto;
- Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Bevacizumab está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar durante el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando



se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab y todos los pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab tienen un mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinalesvaginales). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula Glvaginal y todos los pacientes con fístula GI-vaginal han tenido antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en la zona previamente irradiada es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no-GI Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de Grado 4 [(US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versión 3.0)] se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Bevacizumab. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otro tipo de fístulas. En aquellos casos de fístula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bevacizumab.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización. Se han notificado complicaciones en la cicatrización de heridas graves incluyendo complicaciones anastomóticas, con un resultado mortal. No debe iniciarse la terapia al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de Bevacizumab en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que





la herida haya cicatrizado completamente. Debe aplazarse la terapia cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas. Se ha notificado raramente fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con Bevacizumab. Esta enfermedad suele ser secundaria a las complicaciones en la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula. Se debe interrumpir la administración de Bevacizumab en aquellos pacientes que desarrollen fascitis necrosante, y se debe iniciar rápidamente un tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. No existe información del efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al inicio de la terapia. Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante la terapia.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino no se aconseja la utilización de diuréticos para controlar la hipertensión. El tratamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, un trastorno neurológico raro que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral,





preferiblemente resonancia magnética (RM). En los pacientes que desarrollan SERP, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. No se conoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria de todos los grados (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes y durante la terapia. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial

En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. Los pacientes tratados con Bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con Bevacizumab. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden tener un riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar. Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un





mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos. El tratamiento con Bevacizumab se debe interrumpir en pacientes con reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ grado 3 requieren una monitorización rigurosa (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3). En base a las técnicas de imagen o a los signos y síntomas, los pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC fueron excluidos de los ensayos clínicos con Bevacizumab. Por tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con Bevacizumab en casos de hemorragia intracraneal. No existe información sobre el perfil de seguridad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia con Bevacizumab, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completas de warfarina concomitantemente con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

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





Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con Bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardíaca congestiva preexistente. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC. En los pacientes del ensayo clínico AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina + bevacizumab en comparación con el grupo tratado solo con antraciclinas. Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto es concordante con los resultados en pacientes de otros ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3).

Neutropenia e infecciones

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielosupresiva junto con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, CMm, y en combinación con paclitaxel y topotecán en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión





Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la perfusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra perfusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, debe interrumpirse la perfusión y se deben administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa. Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Trastornos oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado

La formulación de Bevacizumab no se ha desarrollado para uso intravítreo. Se han notificado casos individuales y brotes de acontecimientos adversos oculares graves tras el uso intravítreo fuera de indicación de Bevacizumab formulado en viales aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis, y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado a pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica/ fertilidad





Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias para mantener la fertilidad.

Poblaciones especiales

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo).

Embarazo:

No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con Bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones. Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. Por lo tanto, Bevacizumab no debe utilizarse durante el embarazo. En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.

Lactancia:

No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño, se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de Bevacizumab.

Fertilidad:

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina. Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor



incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo control. En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. En informes publicados, se han observado casos de osteonecrosis en sitios distintos a la mandíbula en pacientes menores de 18 años que han recibido Bevacizumab. No está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad):

Los pacientes que reciben Bevacizumab más quimioterapia con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes y edad mayor de 65 años tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos arteriales. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con Bevacizumab. En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales (incluidos accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios, infarto de miocardio), leucopenia de grado 3-4, neutropenia, trombocitopenia, proteinuria, diarrea y fatiga, en comparación con los pacientes ≤65 años, al administrar tratamiento con Bevacizumab.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.



Vía de administración:

Intravenosa

Interacciones:

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de Bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con Bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorrubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total), y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib.





Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

Se han observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM o CMm.

Radioterapia

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

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados, fase III, PACCE y CAIRO-2 en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales antiEGFR, panitumumab y cetuximab respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o de la supervivencia global (SG) y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Bevacizumab está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con Bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.



- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante la terapia con Bevacizumab probablemente sea dosis-dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías. Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las Tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que éstas tenían una relación causal con Bevacizumab a través de:

- Incidencias relativas observadas entre los brazos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5)
- Estudios de seguridad post-autorización,
- La notificación espontánea,
- Los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- O a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.





En ambas Tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, Bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorrubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1: Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Abscesos ^{b,d} , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia ^b Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilización, reacciones a la perfusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva	



Trastornos oculares	Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva b,d Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión b,d , Tromboembolismo (venoso) b,d	Tromboembolismo (arterial) b,d Hemorragia b,d Trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica a,b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis Epistaxis Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis b,d , Embolia pulmonar Hipoxia Disfonía a				Hipertensión pulmonara , Perforación del tabique nasala
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal b,d Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales d,e , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar a,b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas b,d , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia	Fístula b,d Debilidad, muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula a,b Osteonecrosis no mandibular a,f
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria b,d					



Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica,b,c,d	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales,a,b
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

a Para más información, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”. b Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., agrupación de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

c Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas”.

e Las Fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.

f Observado sólo en población pediátrica

Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis Absceso ^{a,b} , Infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia ^a	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo (arterial) ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia,				Hipertensión pulmonar, Perforación del tabique nasal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales ^{c,d} , Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^{a,c} , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesicular



						biliarb,c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{a,b} , c
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con una diferencia del 2% en comparación con el brazo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el brazo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron sólo posteriormente a la comercialización, por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidos en la Tabla 2 en la columna titulada "Frecuencia no conocida".

a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente

cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “ Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

d Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI-vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y Fístulas

Se ha asociado el uso de Bevacizumab con casos graves de perforación gastrointestinal.

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, hasta un 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso). Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, todos tenían antecedentes de radiación pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.



Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2%-1% de todos los pacientes tratados con Bevacizumab.

En ensayos clínicos con Bevacizumab se han notificado fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3% en pacientes tratados con Bevacizumab y del 0,9% en pacientes control, todos ellos tenían antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con Bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente radiado (16,7%) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente radiado (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1% frente al 0,8% respectivamente.

Los pacientes que desarrollen fístulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica así como ostomía derivativa.

Fístulas no-GI

El uso de Bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Del ensayo clínico (GOG-240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con Bevacizumab y el 1,4% de los pacientes del grupo control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.





En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con Bevacizumab, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los 6 primeros meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Debido a que Bevacizumab puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar la terapia con Bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con Bevacizumab en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte.

En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control (NCI-CTCAE v.3).





En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,8% de los pacientes del brazo de bevacizumab frente al 0,1% del brazo control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1% en los brazos que incluyeron Bevacizumab comparado con hasta el 14% en los brazos control. La incidencia global NCI-CTC de la hipertensión de Grado 3 y 4 se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con Bevacizumab y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3% de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de Grado 3 se produjo en el 60,0% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con Bevacizumab o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con Bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.





Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Bevacizumab que desarrollan signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SERP son, a menudo, inespecíficas, y, por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

A través de los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 54,7% de los pacientes tratados con Bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de Grado 1 (NCICTCAE v.3). Se registró proteinuria de Grado 3 hasta en un 10,9% de los pacientes tratados. La proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda





hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteínas en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con Bevacizumab fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de Grado 3-5 según la escala NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4% hasta 6,9% en los pacientes tratados con Bevacizumab, comparado con hasta un 4,5% de los pacientes en el grupo de quimioterapia control. Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6% de pacientes tratados con paclitaxel y topotecán. Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej, epistaxis). Hemorragias asociadas al tumor. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Bevacizumab, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron. En pacientes con CPNM excluyendo los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia comparado con hasta el 5% en los pacientes tratados con





quimioterapia sola. Las reacciones de Grado 3-5 se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia comparado con < 1% con quimioterapia sola (NCICTCAE v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor. También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC. No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de Grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (Grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de Grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3). Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con Bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de Grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis. Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas





menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: En los pacientes tratados con Bevacizumab en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8% en los brazos que incluyeron Bevacizumab comparado con hasta el 2,1% en los brazos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico para evaluar Bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

Tromboembolismo venoso: La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas





venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos osciló desde 2,8% hasta 17,3% de los pacientes tratados con Bevacizumab en comparación con el 3,2% hasta 15,6% en los brazos control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los brazos control y con





bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9% en el brazo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el brazo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier Grado fueron similares entre el brazo de antraciclina + Bevacizumab (6,2%) y el de antraciclina + placebo (6,0%). Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMm. En la mayoría de los ensayos clínicos con Bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con Bevacizumab es frecuente (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).



Infecciones

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En el ensayo NSABP C-08, fase III de Bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH ≥ 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6% de los pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con un 39% del grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2% de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

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

A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Bevacizumab, aparecieron anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada



En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones durante el tratamiento con Bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de Grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤ 65 años (Tromboembolismo). En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces más alta en pacientes > 65 años que en el grupo más joven (< 65 años). En un ensayo de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino, fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa de al menos un 5% superior en el brazo QT+BV para pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con Bevacizumab en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Bevacizumab.

Población pediátrica

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

En el estudio BO25041 de Bevacizumab añadido a radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con Bevacizumab.

En el estudio BO20924 de Bevacizumab con el tratamiento estándar para sarcoma metastásico de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y no-





rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con Bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con Bevacizumab.

Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con Bevacizumab.

Anomalías de laboratorio

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

A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Bevacizumab, aparecieron anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones durante el tratamiento con Bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de Grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad $\leq$ 65 años (Tromboembolismo). En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado $\geq$ 3 fue dos veces más alta en pacientes > 65 años que en el grupo más joven (< 65 años). En un ensayo de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino, fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y





aparecieron con una tasa de al menos un 5% superior en el brazo QT+BV para pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con Bevacizumab en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Bevacizumab.

Población pediátrica

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

En el estudio BO25041 de Bevacizumab añadido a radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con Bevacizumab.

En el estudio BO20924 de Bevacizumab con el tratamiento estándar para sarcoma metastásico de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma y no-rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con Bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con Bevacizumab.

Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con Bevacizumab.

Experiencia poscomercialización

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización





Sistema de clasificación de órganos	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e Infestaciones	Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), (rara)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del septum nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesicular biliar (no conocida)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	Se han notificado casos de Osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos
	Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con Bevacizumab
Trastornos congénitos,	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con



familiares y genéticos	quimioterápicos embriotóxicos conocidos
------------------------	---

***si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos**

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. VÍAS ACELERADAS PARA PRODUCTOS QUE CUBREN NECESIDADES MÉDICAS INSATISFECHAS

Radicado : 20181140517

Fecha : 13/07/2018

Interesado : Afidro

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Diciembre de 2018 al interesado Afidro con el fin de escuchar los argumentos en razón de de las vías aceleradas para productos que cubren necesidades médicas insatisfechas.

3.3.2. RESPONSA-INOTUZUMAB OZOGAMICINA

Radicado : 20181153982

Fecha : 01/08/2018

Interesado : Pfizer S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Diciembre de 2018 al interesado Pfizer S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto besponsa-inotuzumab ozogamicina (concepto. Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1.).

3.3.3. XARELTO-RIBAROXABAN

Radicado : 20181201503

Fecha : 02/10/2018

Interesado : Bayer Pharma A.G.



La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Diciembre de 2018 al interesado Bayer Pharma A.G. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto xarelto-ribaroxaban ozogamicina (concepto. Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.8. y Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.10).

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. CYMEVENE

Expediente : 58875
Radicado : 20181220928
Fecha : 10/10/2017
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 500mg de Ganciclovir

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos aclarar el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.2.8 en el sentido de que se elimine en las Contraindicaciones la frase: menores de 14 años

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.1.2.8., en el sentido de indicar que las contraindicaciones son las siguientes y no como aparece en el Acta mencionada:

Contraindicaciones:

Cymevene está contraindicado en pacientes con Hipersensibilidad al ganciclovir, al valganciclovir o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo, lactancia, uso exclusivo del especialista y requiere chequeo hematológico periódico.

3.4.2. MEKINIST® 2 mg TABLETAS RECUBIERTAS MEKINIST® 0,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS





Radicado : 20181226764

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.4.3., en el sentido de indicar que las indicaciones deben ser como se encuentran a continuación y no como están en el Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.7.,:

Nuevas indicaciones:

Melanoma irresecable o metastásico

Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Trametinib en combinación con Dabrafenib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 ECOG 0-1, y libre de enfermedad, debe iniciarse en las primeras 12 semanas después de la resección completa.

**3.4.3. VOLTAREN EMULGEL
VOLTAREN EMULGEL FORTEL 2.30%**

Expediente : 227297 / 20058288

Radicado : 2017149635 / 2017151811

CONCEPTO: la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.1.2.9, aplica para el producto VOLTAREN EMULGEL FORTEL 2.30%, radicado 2017151811 y expediente 20058288.

Siendo las 16:00 del día 13 de Diciembre de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:





JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS
Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB

Página 580 de 581

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL

Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO

Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ

Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN

Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

