



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 04 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA
16, 17, 18 y 19 DE MARZO DE 2020

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión 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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Claudia Yaneth Niño Cordero
Kelly Johana Ospina Velásquez
Judy Hasleidy Martínez Martínez
Gicel Karina López González
Judith Del Carmen Mestre Arellano

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 IDELALISIB

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

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Idelalisib

Cada tableta contiene 150 mg de Idelalisib

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

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

a. Que han recibido al menos un tratamiento anterior o bien,

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





b. Como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento

2. Linfoma no Hodgkin de células B folicular cuando la enfermedad ha regresado después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.

3. Linfoma linfocítico pequeño cuando la enfermedad regresa después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Antecedente de Necrólisis epidérmica tóxica

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

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

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

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

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

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), tras el uso de idelalisib en el contexto de tratamientos inmunosupresores previos o concomitantes que se han asociado con la LMP. Los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales,

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





nuevos o que hayan empeorado. Si se sospecha de LMP, se deben llevar a cabo pruebas diagnósticas apropiadas y se debe suspender el tratamiento hasta que se haya descartado la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, incluida una resonancia magnética (RM) preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

Neutropenia

Durante el tratamiento han surgido casos de neutropenia de grado 3 o 4, incluida neutropenia febril, en pacientes tratados con idelalisib. Se deben realizar recuentos sanguíneos en todos los pacientes al menos cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento con idelalisib, y al menos semanalmente en los pacientes mientras el RAN sea inferior a 1.000 por mm³.

Hepatotoxicidad

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

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

Diarrea/colitis

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

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

Neumonitis y neumonía organizada

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

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

Inductores de CYP3A

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

Sustratos de CYP3A

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

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

Insuficiencia hepática

Se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática, ya que se espera que la exposición aumente en esta población, en particular en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se incluyeron pacientes con

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia hepática grave en los ensayos clínicos de idelalisib. Se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población.

Hepatitis crónica

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

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Idelalisib.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Sobredosis

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reacciones adversas:

Tabla de reacciones adversas

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- * Engloba infecciones oportunistas e infecciones bacterianas y virales tales como neumonía, bronquitis y sepsis.
- ** La linfocitosis inducida por idelalisib no debe considerarse progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos.
- *** Incluye los términos preferidos dermatitis exfoliativa, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso, trastorno cutáneo y exantema exfoliativo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones.

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

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

Exantema

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

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mes siguiente tras la combinación de medicamentos y se han producido casos con desenlace mortal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

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

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

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

Inhibidores de CYP3A/P-gp

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

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

Efecto de idelalisib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Medicamento	Efecto esperado de idelalisib sobre los niveles del medicamento	Recomendación clínica para su administración concomitante con idelalisib
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA 1		
Alfuzosina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con alfuzosina.
ANALGÉSICOS		
Fentanilo, alfentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención las reacciones adversas (p. ej., depresión respiratoria, sedación).
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona, quinidina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con amiodarona o quinidina.
Bepiridil, disopiramida, lidocaína	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTINEOPLÁSICOS		

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de la tirosinaquinasa como dasatinib y nilotinib, también vincristina y vinblastina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención la tolerancia a estos antineoplásicos.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante y después de interrumpir el tratamiento con idelalisib
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina	↑ concentraciones séricas	Se deben vigilar los niveles de anticonvulsivantes.
ANTIDEPRESIVOS		
Trazodona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda un cuidadoso ajuste de la dosis del antidepresivo y vigilar la respuesta al mismo.
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	↑ concentraciones séricas	Se pueden requerir reducciones de la dosis de colchicina. No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con colchicina a pacientes con insuficiencia renal o hepática.
ANTIHIPERTENSIVOS		

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino, nicardipino	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica del efecto terapéutico y de las reacciones adversas.
ANTINFECCIOSOS		
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda aumentar la vigilancia de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, entre ellas neutropenia y uveítis.
INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC		
Boceprevir, telaprevir	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ergotamina, dihidroergotamina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con ergotamina o dihidroergotamina.
FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL		
Cisaprida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con cisaprida.
GLUCOCORTICOIDES		
Corticosteroides inhalados/nales: Budesonida, fluticasona Budesonida oral	↑ concentraciones séricas ↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica. Se recomienda vigilancia clínica en busca de un aumento de los signos/síntomas de los efectos de los corticosteroides.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Lovastatina, simvastatina Atorvastatina	↑ concentraciones séricas ↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con lovastatina o simvastatina. Se recomienda vigilancia clínica y se puede considerar una dosis inicial más baja de atorvastatina. Alternativamente, se puede considerar el cambio a pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina, sirolimus,	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia terapéutica.
AGONISTA BETA INHALADO		

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Salmeterol	↑ concentraciones séricas	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol e idelalisib. La combinación puede ocasionar un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, entre ellos prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA		
Sildenafil Tadalafil Sildenafil, tadalafil	↑ concentraciones séricas ↑ concentraciones séricas ↑ concentraciones séricas	Para la hipertensión arterial pulmonar: No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con sildenafil. Hay que actuar con precaución, considerando incluso una reducción de la dosis, cuando se administre tadalafil de forma concomitante con idelalisib. Para la disfunción eréctil: Hay que actuar con especial precaución y se puede considerar una reducción de la dosis cuando se prescriba sildenafil o tadalafil con idelalisib, con mayor vigilancia de los acontecimientos adversos.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam (oral),	↑ concentraciones	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con midazolam

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Buspirona, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ concentraciones séricas	(oral) o triazolam. Se recomienda vigilar la concentración de los sedantes/hipnóticos y puede considerarse una reducción de la dosis.
--	------------------------------	--

Sustratos de CYP2C8

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

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

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

La administración concomitante de varias dosis de idelalisib 150 mg dos veces al día a sujetos sanos ocasionó exposiciones similares a rosuvastatina (AUC IC del 90 %: 87, 121) y digoxina (AUC IC del 90 %: 98, 111), lo que sugiere que idelalisib no provoca una inhibición clínicamente relevante de BCRP, OATP1B1/1B3 o P-gp sistémica. No se puede excluir un riesgo de inhibición de la P-gp en el tubo digestivo, que podría ocasionar una mayor exposición a los sustratos sensibles a la P-gp intestinal como dabigatrán etexilato.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

150 mg por vía oral, dos veces al día.

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Modificación de la dosis

Elevación de las transaminasas hepáticas

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

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

Diarrea/colitis

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

Neumonitis

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

Exantema

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en los pacientes mientras su recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea inferior a 500 por mm^3 . Se debe realizar RAN al menos semanalmente hasta que el RAN sea ≥ 500 por mm^3 cuando se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día

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

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Población pediátrica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Forma de administración

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

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

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

Forma farmacéutica: Líquido oral

Indicaciones:

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

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

Neurotoxicidad

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

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

Supervisión y análisis de laboratorio

La dosis diaria se debe ajustar de forma individual de acuerdo con la capacidad estimada de síntesis de urea del paciente, si la tuviera, la tolerancia a las proteínas y el consumo

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diario de proteínas alimentarias necesario para promover el crecimiento y desarrollo. Quizá sean necesarias las formulaciones suplementarias de aminoácidos para mantener los aminoácidos esenciales y ramificados dentro del intervalo normal. El ajuste adicional se puede basar en la determinación del amoniaco plasmático, la glutamina y la FAG-U y/o el AFA y la FAG plasmáticos, así como el cociente AFA/FAG en plasma.

Potencial de otros medicamentos de afectar al amoniaco

Corticoesteroides

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

Ácido valproico y haloperidol

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

Probenecid

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

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces

Embarazo

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

Glicerol

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas, según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las categorías de frecuencia son muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

Órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección vírica gastrointestinal
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipotiroidismo

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito, aumento del apetito
	Poco frecuentes	Hipoalbuminemia, hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Aversión a los alimentos
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, cefalea, temblores
	Poco frecuentes	Disgeusia, letargo, parestesia, hiperactividad psicomotora, somnolencia, trastornos del habla
	Poco frecuentes	Estado confusional, estado depresivo
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Arritmia ventricular
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disfonía, epistaxis, congestión nasal, dolor orofaríngeo, irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Flatulencia, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, molestias bucales, arcadas
	Poco frecuentes	Molestias abdominales, heces anormales, xerostomía, eructos, tenesmo rectal, dolor en la parte superior del abdomen y/o dolor en la parte inferior del abdomen, defecación dolorosa, esteatorrea, estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Dolor de la vesícula biliar
	Frecuentes	Olor cutáneo anormal, acné

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Población pediátrica

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

RAM en pacientes menores de 2 meses

Sistema de clasificación de órganos	Total
Término preferido	(N=16)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2 (12,5%)
Anemia, trombocitosis	1 (6,3%) cada una
Trastornos gastrointestinales	3 (18,8%)
Diarrea,	2 (12,5%)
Estreñimiento, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico	1 (6,3%) cada una
Exploraciones complementarias	4 (25%)
Disminución del nivel de aminoácidos	1 (6,3%)
Aumento de la gamma-glutamyl transferasa	1 (6,3%)
Aumento de las enzimas hepáticas	1 (6,3%)
Aumento de las transaminasas	1 (6,3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1 (6,3%)
Hipofagia	1 (6,3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	3(18,8%)
Exantema	3(18,8%)

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

Sistema de clasificación de órganos	Total
Término preferido	(N=10)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	2 (20%)
Estreñimiento	1 (10%)
Diarrea	1 (10%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2 (20%)
Eccema	1 (10%)
Estrías en las uñas	1 (10%)
Exantema	1 (10%)

Interacciones:

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

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

Se ha mostrado que fenilbutirato de glicerol y/o sus metabolitos, AFA y AFB son inductores débiles de la enzima CYP3A4 in vivo. La exposición in vivo a fenilbutirato de glicerol redujo la exposición sistémica a midazolam en un 32 % aproximadamente y aumentó la exposición a su metabolito 1-hidroxi, lo que sugiere que la administración en estado estacionario de fenilbutirato de glicerol induce la CYP3A4. El potencial de interacción de fenilbutirato de glicerol, como inductor de la CYP3A4, y los productos metabolizados principalmente por la vía de la CYP3A4 es posible. Por tanto, tras la administración concomitante con fenilbutirato de glicerol, los efectos terapéuticos y/o la concentración de metabolitos de los medicamentos (incluidos algunos anticonceptivos orales) que son sustratos de esta enzima se pueden ver reducidos y no se pueden garantizar sus efectos completos.

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Vía de administración: oral

Dosificación y Grupo etario:

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

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

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

Pacientes pediátricos y adultos

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

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

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

- Dosis diaria total de fenilbutirato de glicerol (mL) = dosis diaria total de fenilbutirato de sodio en comprimidos (g) x 0,86

- Dosis diaria total de fenilbutirato de glicerol (mL) = dosis diaria total de fenilbutirato de sodio en polvo (g) x 0,81

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

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

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

- Paso 1: 100% de la dosis de fenilacetato de sodio/benzoato de sodio y el 50% de la dosis de fenilbutirato de glicerol durante 4 a 8 horas;

-Paso 2: 50% de la dosis de fenilacetato de sodio/benzoato de sodio y el 100% de la dosis de fenilbutirato de glicerol durante 4 a 8 horas;

- Paso 3: interrupción del fenilacetato de sodio/benzoato de sodio y dosis completa de fenilbutirato de glicerol continuando según el esquema de alimentación durante 4 a 8 horas.

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



24 horas, suponiendo que todo el nitrógeno de desecho será cubierto por fenilbutirato de glicerol y excretado en forma de fenilacetilglutamina (FAG).

Ajuste basado en el amoniaco plasmático

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

Ajuste basado en la fenilacetilglutamina urinaria

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

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

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

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

Ajuste basado en el fenilacetato y la fenilacetilglutamina plasmáticos

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Población pediátrica

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años en adelante)

Los estudios clínicos de fenilbutirato de glicerol no han incluido un número suficiente de pacientes de edad ≥ 65 años para determinar si responden de forma distinta a los pacientes de menor edad. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe hacer con cautela, habitualmente comenzando en el extremo inferior del intervalo de dosis, que refleja la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades u otros tratamientos farmacológicos concomitantes.

Insuficiencia hepática

Dado que la conversión de AFA a FAG ocurre en el hígado, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden tener una menor capacidad de conversión y presentar una mayor concentración de AFA y un mayor cociente AFA/FAG en plasma. Por tanto, la dosis para adultos y pacientes pediátricos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave se debe iniciar en el extremo inferior del intervalo de dosis recomendado ($4,5 \text{ mL/m}^2/\text{día}$) y mantener al mínimo necesario para controlar la concentración de amoníaco del paciente. Un cociente AFA/FAG en plasma superior a 2,5 puede indicar una saturación de la capacidad de

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



conversión de AFA a FAG y la necesidad de reducir la dosis y/o incrementar la frecuencia de administración. El cociente AFA/FAG en plasma puede ser útil para supervisar la posología.

Insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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 mL de líquido contiene 1,1 g de Fenilbutirato de glicerol

Forma farmacéutica:

Líquido oral

Indicaciones:

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

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

Neurotoxicidad

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Supervisión y análisis de laboratorio

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

Potencial de otros medicamentos de afectar al amoníaco

Corticoesteroides

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

Ácido valproico y haloperidol

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

Probenecid

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

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces

Embarazo

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

Glicerol

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas, según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las categorías de frecuencia son muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Cualquier reacción adversa notificada en un paciente cumplió el criterio de «poco frecuente». Debido a la infrecuencia de la población con TCU y al reducido tamaño de la base de datos de la población de seguridad del medicamento (N = 114), la frecuencia de las reacciones adversas «raras» y «muy raras» es de «frecuencia no conocida».

Órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección vírica gastrointestinal
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito, aumento del apetito
	Poco frecuentes	Hipoalbuminemia, hipopotasemia

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Aversión a los alimentos
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, cefalea, temblores
	Poco frecuentes	Disgeusia, letargo, parestesia, hiperactividad, psicomotora, somnolencia, trastornos del habla
	Poco frecuentes	Estado confusional, estado depresivo
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Arritmia ventricular
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disfonía, epistaxis, congestión nasal, dolor orofaríngeo, irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Flatulencia, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, molestias bucales, arcadas
	Poco frecuentes	Molestias abdominales, heces anormales, xerostomía, eructos, tenesmo rectal, dolor en la parte superior del abdomen y/o dolor en la parte inferior del abdomen, defecación dolorosa, esteatorrea, estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Dolor de la vesícula biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Olor cutáneo anormal, acné
	Poco frecuentes	Alopecia, hiperhidrosis, exantema pruriginoso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor de espalda, artritis, espasmos musculares, dolor en las extremidades, fascitis plantar
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Dolor vesical
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Metrorragia
	Poco frecuentes	Amenorrea, menstruación irregular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, edema periférico
	Poco frecuentes	Hambre, pirexia
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, incremento

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		del desequilibrio aniónico, disminución del recuento de linfocitos, descenso de la vitamina D
	Poco frecuentes	Aumento del potasio y los triglicéridos en sangre, anomalías en el electrocardiograma, incremento de las lipoproteínas de baja densidad, prolongación del tiempo de protrombina, aumento del recuento de leucocitos, aumento de peso, pérdida de peso

Población pediátrica

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

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

RAM en pacientes menores de 2 meses

Sistema de clasificación de órganos Término preferido	Total (N=16)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2 (12,5%)
Anemia, trombocitosis	1 (6,3%) cada una
Trastornos gastrointestinales	3 (18,8%)
Diarrea,	2 (12,5%)
Estreñimiento, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico	1 (6,3%) cada una
Exploraciones complementarias	4 (25%)
Disminución del nivel de aminoácidos	1 (6,3%)
Aumento de la gamma-glutamyl transferasa	1 (6,3%)
Aumento de las enzimas hepáticas	1 (6,3%)
Aumento de las transaminasas	1 (6,3%)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1 (6,3%)
Hipofagia	1 (6,3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	3(18,8%)
Exantema	3(18,8%)

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

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

Interacciones:

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

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

Se ha mostrado que fenilbutirato de glicerol y/o sus metabolitos, AFA y AFB son inductores débiles de la enzima CYP3A4 in vivo. La exposición in vivo a fenilbutirato de glicerol redujo la exposición sistémica a midazolam en un 32 % aproximadamente y aumentó la exposición a su metabolito 1-hidroxi, lo que sugiere que la administración en estado estacionario de fenilbutirato de glicerol induce la CYP3A4.

El potencial de interacción de fenilbutirato de glicerol, como inductor de la CYP3A4, y los productos metabolizados principalmente por la vía de la CYP3A4 es posible. Por tanto, tras la administración concomitante con fenilbutirato de glicerol, los efectos terapéuticos y/o la concentración de metabolitos de los medicamentos (incluidos algunos anticonceptivos orales) que son sustratos de esta enzima se pueden ver reducidos y no se pueden garantizar sus efectos completos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

Vía de administración: oral

Dosificación y Grupo etario:

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

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

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

Pacientes pediátricos y adultos

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Ajuste basado en el amoniaco plasmático

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

Ajuste basado en la fenilacetilglutamina urinaria

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

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

- 9000 microgramos (µg/mL) en pacientes menores de 2 años
- 7000 microgramos (µg/mL) en pacientes de edad > 2 años con una SC ≤ 1,3
- 5000 microgramos (µg/mL) en pacientes de edad > 2 años con una SC > 1,3

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Ajuste basado en el fenilacetato y la fenilacetilglutamina plasmáticos

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

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

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

Población pediátrica

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años en adelante)

Los estudios clínicos de fenilbutirato de glicerol no han incluido un número suficiente de pacientes de edad ≥ 65 años para determinar si responden de forma distinta a los pacientes de menor edad. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe hacer con cautela, habitualmente comenzando en el extremo inferior del intervalo de dosis, que refleja la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades u otros tratamientos farmacológicos concomitantes.

Insuficiencia hepática

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N50

Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas vigentes para las indicaciones del Fenilbutirato de glicerol 1,1 g/ml líquido oral y no hay disponibilidad del medicamento.

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que se cumplen con los criterios del Decreto 481/2004, por lo tanto, recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles para el uso en las indicaciones aprobadas.

Adicionalmente la Sala considera que ante la simultaneidad del desabastecimiento de Fenilbutirato de sodio granulado, se ingresa al Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles además del Fenilbutirato de glicerol 1,1 g/ml líquido oral

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Farmacovigilancia en la siguiente ruta: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.1.1.3. VENCLEXTA

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Síndrome de lisis tumoral

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





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

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

Neutropenia

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

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

Infección seria

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

Inmunización

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos sobre CLL

CLL14

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

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

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

La Tabla 4 proporciona las reacciones adversas reportadas en CLL14. Las reacciones adversas se presentan a continuación por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, tasa y frecuencia. Se definen las siguientes categorías de frecuencia: reacciones muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$) y de frecuencia desconocida (no estimable a partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se presentan en orden de seriedad descendente dentro de cada agrupación de frecuencia.

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

Reacción adversa por sistema corporal	[Venetoclax] + obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + clorambucilo (N = 214)	
	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia ^a	60 (Muy frecuente)	56	62	52
Trastornos gastrointestinales				

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diarrea	28 (Muy frecuente)	4	15	<1
*Incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos				

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

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

MURANO (GO28667)

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



9.2 Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

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

En los estudios de búsqueda de dosis de fase 1 iniciales, los cuales tuvieron una fase de aumento progresivo más corta (2-3 semanas) y una dosis inicial más alta, la incidencia de SLT fue de 13% (10/77; 5 eventos de SLT de laboratorio y 5 de SLT clínico) incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda (uno de los cuales requirió diálisis). El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación para incorporar medidas profilácticas y de monitoreo. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 10 cm o que presentaban tanto un $ALC \geq 25 \times 10^9/L$ como cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 5 cm fueron hospitalizados para posibilitar una hidratación y un monitoreo más intensivos en el primer día de administración de las dosis de 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento progresivo.

MURANO

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

CLL14

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia

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

MURANO

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

CLL14

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

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Venetoclax

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Comparado con venetoclax 400 mg administrado solo, la coadministración de posaconazol con venetoclax 50 mg y 100 mg resultó en una C_{max} de venetoclax 61% y 86% más alta, respectivamente. El ABC₂₄ de venetoclax fue 90% y 144% mayor, respectivamente.

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

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

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

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

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

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

Inductores de CYP3A

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Azitromicina

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

Efectos de Venetoclax sobre otros fármacos

Warfarina

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

Sustratos de P-gp

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Régimen posológico recomendado

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

Programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax

La dosis inicial de Venetoclax es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis de Venetoclax debe ser administrada acorde a una programación de aumento progresivo semanal hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg al cabo de un periodo de 5 semanas tal como se muestra en la Tabla 1. La programación de administración con aumento progresivo

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 5 semanas está diseñada para reducir gradualmente la carga tumoral (reducción de la masa) y para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

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

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

Venetoclax en combinación con Obinutuzumab

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

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

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

Venetoclax en combinación con rituximab

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Dosis omitidas

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

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

Evaluación del riesgo de síndrome de lisis tumoral

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

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

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

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

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

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

Modificación de la dosis a causa de SLT

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Modificación de la dosis a causa de otras toxicidades

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

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

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

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

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

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

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

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

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disminución de la función renal

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

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

Disminución de la función hepática

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019015243 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

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

3.1.1.4 PREVYMIS 240 mg TABLETAS PREVYMIS 480 mg TABLETAS

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Pimozida

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

Alcaloides del ergot

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

Ciclosporina con pitavastatina o simvastatina

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

Precauciones y advertencias:

Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Adultos

Adultos seropositivos a CMV, Receptores [R+] de un HSCT Alogénico

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

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

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

Reacción Adversa	Prevymis (N=373)	Placebo (N=192)
náusea	7.2%	3.6%
diarrea	2.4%	1.0%
vómito	1.9%	1.0%

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Anormalidades de Laboratorio

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

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

Interacciones:

Efectos de Otros Fármacos sobre Prevymis

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

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

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

Efectos de Prevymis sobre Otros Fármacos

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3. La administración conjunta de Prevymis con fármacos que son sustratos de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en un incremento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los sustratos OATP1B1/3 administrados conjuntamente.

Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras potenciales

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

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

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

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

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

Clase Farmacológica Concomitante y/o Vía de Depuración: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la Concentración†	Comentario Clínico
Anti-arrítmicos		

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



amiodarona	↑ amiodarona	La co-administración de Prevymis con amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Durante la co-administración se recomienda un monitoreo estrecho buscando eventos adversos relacionados con amiodarona. Monitoreo frecuente de las concentraciones de amiodarona.
Antibióticos		
Nafcilina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con nafcilina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y nafcillin.
Anticoagulantes		
Warfarina [#]	↓ Concentraciones de Warfarina	La administración conjunta de Prevymis con warfarina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Warfarina Se debe realizar un monitoreo frecuente de INR mientras la warfarina se coadministra con Prevymis [§] .
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y carbamazepina.
Fenobarbital	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenobarbital.
Fenitoina	↓ letermovir ↓ Fenitoina	La administración conjunta de Prevymis con fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Prevymis puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenitoína.
Antidiabéticos		
gliburida	↑ gliburida	La administración conjunta de Prevymis con gliburida puede incrementar la concentración plasmática de gliburida. Se recomienda un monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa ^s .
Antifúngicos		
voriconazol [‡]	↓ voriconazol	La co-administración de Prevymis con voriconazol disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda la supervisión estrecha buscando una reducción en la eficacia de voriconazol ^s .
Antimicobacterianos		
Rifabutina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifabutina
Rifampicina [‡]	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifampicina.
Antipsicóticos		
Tioridazina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con tioridazina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y tioridazina
Antagonistas de endotelina		
Bosentan	↓ letermovir	Co-administration of Prevymis with bosentan may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of Prevymis and bosentan is not recommended.
Productos Herbales		
Hierba de San Juan ((<i>Hypericum perforatum</i>))	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y la hierba de San Juan.
Medicamentos para el tratamiento del Virus de la inmunodeficiencia humana		
Efavirenz	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y efavirenz.
Etravirina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Nevirapina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa		
atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	La co-administración de Prevymis con atorvastatina incrementa las

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Los eventos adversos asociados con estatinas, como miopatía, deben monitorearse estrechamente. La dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg al día cuando se co-administre con Prevymis [®] .
pitavastatina, simvastatina	↑ pitavastatina ↑ simvastatina	No se recomienda la co-administración de Prevymis y pitavastatina o simvastatina. Cuando Prevymis se administra en conjunto con ciclosporina, está contraindicado el uso ya sea de pitavastatina o de simvastatina [ver 3 CONTRAINDICACIONES].
Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa Ejemplos: fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina	↑ concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA reductasa	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las estatinas. Se deben monitorear estrechamente los eventos adversos asociados con estatinas, tales como miopatía. Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [®] .
Inmunosupresores		
ciclosporina [†]	↑ ciclosporina ↑ letermovir	La co-administración de Prevymis con ciclosporina incrementa las concentraciones de letermovir y de ciclosporina. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis de Prevymis debe reducirse a 240 mg una vez al día [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.3 Ajuste de Dosis en Adultos].

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de ciclosporina en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de ciclosporina según corresponda [§] .
sirolimus [‡]	↑ sirolimus	La co-administración de Prevymis con sirolimus incrementa las concentraciones de sirolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de sirolimus según corresponda [§] .
tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La co-administración de Prevymis con tacrolimus incrementa las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de tacrolimus, según corresponda [§] .
Inhibidores de la bomba de protones		
omeprazol, pantoprazol	↓ omeprazol ↓ pantoprazol	La co-administración de Prevymis con estos inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés, <i>proton pump inhibitors</i>), puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los PPIs. Pueden ser necesarios monitoreo clínico y ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .
Agentes promotores de la vigilia		
Modafinilo	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con modafinilo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y modafinil.
Substratos del CYP2C8[¶]		

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Fármacos sin Interacciones Clínicamente Significativas con Prevymis

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

General

Prevymis Tabletas

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

Dosis Omitida

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

Dosis Recomendada en Adultos

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

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

Ajuste de Dosis en Adultos

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Pacientes Pediátricos

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

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

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

Insuficiencia Hepática

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

3.1.1.5 ALUNBRIG®

Expediente : 20156432

Radicado : 20181264326 / 20191073085 / 20191194651 / 20191254844

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Fecha : 19/12/2019
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas pulmonares

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ejemplo, embolia pulmonar, progresión tumoral y neumonía infecciosa) y se debe modificar la dosis en consecuencia.

Hipertensión

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

Bradicardia

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

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

Disturbio visual

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

Elevación de Creatina Fosfoquinasa

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

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

Elevación de la enzima pancreática

Se han presentado elevaciones de amilasa y lipasa en pacientes tratados con Brigatinib. La lipasa y amilasa deben controlarse regularmente durante el tratamiento con Brigatinib.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Basado en la gravedad de las anomalías de laboratorio, se debe suspender el tratamiento con Brigatinib y modificarse la dosis en consecuencia.

Hiperglucemia

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

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

Toxicidad embrifetal

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

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

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Estudio 101: un ensayo abierto, multicéntrico de aumento/expansión de dosis de fase 1/2 en pacientes con tumores malignos avanzados.

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

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

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

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

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

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

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas* todos los grados	Reacciones adversas grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuente	Neumonía †. ### (14%)	

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Frecuente	Infección del tracto respiratorio superior (9,9%)	Neumonía [†] (4.7%)
Trastornos linfáticos y de la sangre	Muy Frecuente	Anemia (42%) Aumento de APTT (36%) Recuento de linfocitos disminuido. (35%) Recuento de leucocitos disminuido (14%) Recuento de neutrófilos disminuido (10%).	Recuento de linfocitos disminuido (12%)
	Frecuente	Recuento de plaquetas disminuido (8%).	Aumento de APTT (2,2%) Anemia (1,5%)
	Poco Frecuente		Recuento de neutrófilos disminuido (0.7%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuente	Hiperglucemia (55%) Hiperinsulinemia [‡] (50%) Hipofosfatemia (34%) Hipomagnesemia (21%) Hiponatremia (19%) Hipercalcemia (18%) Hipopotasemia (17%) Disminución del apetito (16%)	
	Frecuente		Hipofosfatemia (5,8%) Hiperglucemia (6,6%) Hiponatremia (2,9%) Disminución del apetito (1,1%)
	Poco Frecuente		Hipopotasemia (0.7%)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio (8,4%)	

Las RAM incluidas como términos preferentes se basan en MedDRA versión 20.0.

Fecha límite de la base de datos: Estudio 101 - 31 de mayo de 2016, Estudio 201 - 29 de septiembre de 2017, Estudio 301 - 19 de febrero de 2018

APTT aumentó la frecuencia basado en los Estudios 101 y 201

CPK aumentó la frecuencia en base a los Estudios 201 y 301

* Las frecuencias para los términos de RAM asociados a los cambios de laboratorio de química y hematología se determinaron con base en la frecuencia de los cambios de laboratorio anormales desde la línea de base.

† Incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía por aspiración, infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio, infección pulmonar, neumonía criptocócica

‡ Grado no aplicable

§ Incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, malestar en la cabeza, migraña, dolor de cabeza por tensión

Incluye parestesia, neuropatía sensorial periférica, disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, neuropatía motora periférica, polineuropatía

**Incluye percepción visual de la profundidad alterada, catarata, ceguera al color adquirida, diplopía, glaucoma, aumento de la presión intraocular, edema macular, fotofobia, fotopsia, edema retiniano, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, defecto del campo visual, deterioro visual, desprendimiento del vítreo, flotadores vítreos, amaurosis fugax

†† Incluye taquicardia sinusal, taquicardia

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





‡‡Incluye bradicardia, bradicardia sinusal.

§§Incluye disnea, disnea de esfuerzo.

##Incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

*** Incluye diarrea

††† Incluye malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, malestar epigástrico

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

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

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

****Incluye astenia, fatiga.

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

‡‡‡‡ Incluye eventos fatales

Reacciones adversas pulmonares

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

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

Hipertensión

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

Bradicardia

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

Disturbio visual

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Elevación de fosfoquinasa de creatina (CPK)

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

Elevaciones de las enzimas pancreáticas

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

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

Hiperglucemia

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

Ningún paciente tuvo reducciones de dosis debido a la hiperglucemia.

Poscomercialización

No aplica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Agentes que pueden aumentar las concentraciones de Brigatinib en plasma

Inhibidores de CYP3A

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

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

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

Inhibidores de CYP2C8

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

Inhibidores de P-gp y BCRP

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

Agentes que pueden disminuir las concentraciones de Brigatinib en plasma

Inductores de CYP3A

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

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

Agentes que pueden tener sus concentraciones de plasma alteradas por Brigatinib

Sustratos de CYP3A

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Sustratos transportadores

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

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

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:
Pruebas para ALK

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

Dosificación

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

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

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

Ajustes de la dosis ^[11]

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de dosis de Brigatinib

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

*No aplica

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

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

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

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis
Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis	Grado 1	• Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, Brigatinib se debe retener hasta que se recupere el valor basal y luego reanudarse a la misma dosis y no aumentar a 180 mg si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si aparecen nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender Brigatinib hasta que se recupere el valor basal y luego se reanudará a la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 2	• Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, Brigatinib se debe retener hasta la recuperación al inicio del estudio. El Brigatinib debe reanudarse en la siguiente dosis más baja (Tabla 1) y no aumentar la dosis si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si se presentan nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender Brigatinib hasta la recuperación al inicio del estudio. Si se sospecha una EPI/neumonitis, se debe reanudar Brigatinib con la siguiente dosis más baja (Tabla 1); de lo contrario, se debe reanudar en la misma dosis.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		• Si la EPI/neumonitis reaparece, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 3 o 4	• Brigatinib debe interrumpirse permanentemente.
Hipertensión	Hipertensión de grado 3 (PAS $\geq$ 160 mmHg o PAD $\geq$ 100 mmHg, intervención médica indicada, más de un medicamento antihipertensivo o terapia más intensiva que la indicada anteriormente)	• Brigatinib debe ser retenido hasta que la hipertensión se haya recuperado a un grado $\leq$ 1 (PAS $<$140 mmHg y PAD $<$90 mmHg) y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la hipertensión de grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que la hipertensión se haya recuperado a grado $\leq$ 1 y luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4 hipertensión (Consecuencias que amenazan la vida, intervención indicada urgente)	• Brigatinib debe retenerse hasta que la hipertensión se haya recuperado a un Grado $\leq$ 1 (PAS $<$140 mmHg y PAD $<$90 mmHg), luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo por Tabla 1 o se discontinuará de forma permanente. • Si la hipertensión de grado 4 se repite, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 lpm)	Bradicardia sintomática	• Brigatinib se debe retener hasta que se recupere a una bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.
		• Si se identifica y suspende un medicamento concomitante que se sabe que causa bradicardia, o si se ajusta su dosis, se debe reanudar Brigatinib en la misma dosis después de la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más. • Si se identifican medicamentos no concomitantes conocidos que causen la bradicardia, o si los medicamentos concomitantes no se suspenden o modifican la dosis, se debe reanudar Brigatinib al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 al recuperarse la bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.
	Bradicardia con consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada	• Si se identifica y se suspende un medicamento concomitante contribuyente, o se ajusta su dosis, se debe reanudar Brigatinib al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 al recuperarse la bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más, con monitoreo frecuente según lo indicado clínicamente. • Brigatinib debe suspenderse permanentemente si no se identifica un medicamento concomitante contribuyente. • Brigatinib debe suspenderse permanentemente en caso de recurrencia.
Elevación de la creatina fosfocinasa (CPK)	Elevación de CPK de Grado 3 ($>5,0 \times$ LSN)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado $\leq$ 1 ($\leq 2,5 \times$ LSN) o al valor basal, y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la elevación de CPK de grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a grado $\leq$ 1 ($\leq 2,5 \times$ LSN) o al

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		valor basal, luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Elevación de CPK de Grado 4 ($> 10,0 \times \text{LSN}$)	Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
Elevación de lipasa o amilasa	Elevación de lipasa o amilasa de Grado 3 ($> 2,0 \times \text{LSN}$)	- Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, y luego reanudarse a la misma dosis. - Si la elevación de lipasa y amilasa de grado 3 ocurre, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Elevación de lipasa o amilasa de Grado 4 ($> 5,0 \times \text{LSN}$)	Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$), luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
Hiperglucemia	Para Grado 3 (mayor que 250 mg/dL o 13,9 mmol/L) o mayor	Si no puede controlarse adecuadamente la hiperglucemia con un manejo médico óptimo, Brigatinib debe retenerse hasta que se logre un control hiperglucémico adecuado. Tras la recuperación, Brigatinib puede reanudarse con la siguiente dosis más baja según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.
Disturbio visual	Grado 2 o 3	Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al Grado 1 o al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Grado 4	Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Otras reacciones adversas	Grado 3	- Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal y luego reanudarse al mismo nivel de dosis. - Si el evento de Grado 3 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4	- Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1. - Si el evento de Grado 4 se repite, Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.

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

Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

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

Poblaciones de Pacientes Especiales

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes pediátricos

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

Insuficiencia Renal

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

Deterioro de la Función Hepática

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 INCRELEX 10 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente: 20154631

Radicado: 20181240647 / 20181264041 / 20191092160 / 20191108736 / 20191122567 / 20191248198

Fecha: 28/06/2019

Interesado: Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada mL contiene 10mg de Mecasermina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

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

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

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

Contraindicaciones:

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Precauciones y advertencias:

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

Mecasermina no es un sustituto del tratamiento con GH.

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

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

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

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

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

Al igual que ocurre con la administración terapéutica de GH, en pacientes tratados con mecasermina se han notificado casos de hipertensión intracraneal (HI) con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos. Los signos y síntomas asociados con la

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipertensión intracraneal remitieron tras la interrupción del tratamiento. Conviene hacer una funduscopia al comenzar el tratamiento con mecasermina, así como periódicamente durante el transcurso del mismo y cuando aparezcan síntomas clínicos.

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

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

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

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

Excipientes

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

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la poscomercialización
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuentes</u> : Hipertrofia del timo	
Trastornos del sistema inmune		No conocida: hipersensibilidad sistémica (anafilaxis, urticaria generalizada, angioedema, disnea), reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección (prurito, urticaria)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> : Hipoglucemia <u>Frecuentes</u> : Crisis hipoglucémica hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> : Depresión, nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> : Cefalea <u>Frecuentes</u> : Convulsiones, mareo, temblor <u>Poco frecuentes</u> : hipertensión intracraneal benigna	
Trastornos oculares	<u>Frecuentes</u> : Papiledema	
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Muy frecuentes</u> : otitis media <u>Frecuentes</u> : Hipoacusia, otalgia, presencia de líquido en el oído medio	
Trastornos cardíacos	<u>Frecuentes</u> : Murmullo cardíaco, taquicardia <u>Poco frecuentes</u> : cardiomegalia, hipertrofia ventricular, insuficiencia mitral, insuficiencia tricuspídea	

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la poscomercialización
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes</u> : Síndrome de apnea del sueño, hipertrofia adenoidea, hipertrofia amigdalara, ronquidos	
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> : Vómitos, dolor abdominal superior <u>Frecuentes</u> : dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes</u> : Hipertrofia cutánea, textura capilar anormal	<u>No conocida</u> : alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> : artralgia, dolor en extremidades <u>Frecuentes</u> : escoliosis, mialgia	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuentes</u> : nevus melanocítico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Frecuentes</u> : Ginecomastia	

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la poscomercialización
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes:</u> Hipertrofia del lugar de inyección, hematoma en el lugar de la inyección <u>Frecuentes:</u> dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, eritema en lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección <u>Poco frecuentes:</u> erupción en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, lipohipertrofia	
Exploraciones complementarias	<u>Poco frecuentes:</u> aumento de peso	
Procedimientos médicos y quirúrgicos	<u>Frecuentes:</u> Inserción de tubo de timpanostomía	

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad local/sistémica

Ensayo clínico

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

Notificaciones post-comercialización

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

Hipoglucemia

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

Hipertrofia en el lugar de la inyección

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

Hipertrofia amigdalar

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

Ronquidos

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la poscomercialización
-------------------------------------	---	---

Hipertensión intracraneal/aumento de la presión intracraneal

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación respectivo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

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

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología

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

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

Población pediátrica

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Forma de administración

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

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

Increlex no debe administrarse por vía intravenosa.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Mecasermina.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

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

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

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

Precauciones y advertencias:

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

Mecasermina no es un sustituto del tratamiento con GH.

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

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

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

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

Con el uso de este medicamento se han notificado casos de hipertrofia del tejido linfático (p. ej., amigdalar) asociada con complicaciones tales como ronquidos, apnea del sueño y derrames crónicos del oído medio. Deben llevarse a cabo exploraciones

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de manera periódica, así como cuando aparezcan síntomas clínicos para descartar posibles complicaciones o para iniciar un tratamiento adecuado.

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

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

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

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

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

Excipientes

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la poscomercialización
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: Hipertrofia del timo	
Trastornos del sistema inmune		No conocida: hipersensibilidad sistémica (anafilaxis, urticaria generalizada, angioedema, disnea), reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección (prurito, urticaria)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: Hipoglucemia Frecuentes: Crisis hipoglucémica hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: Depresión, nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: Cefalea Frecuentes: Convulsiones, mareo, temblor Poco frecuentes: hipertensión intracraneal benigna	
Trastornos oculares	Frecuentes: Papiledema	
Trastornos del oído y del laberinto	Muy frecuentes: otitis media Frecuentes: Hipoacusia, otalgia, presencia de líquido en el oído medio	
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Murmullo cardíaco, taquicardia Poco frecuentes: cardiomegalia, hipertrofia ventricular, insuficiencia mitral, insuficiencia tricuspídea	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Síndrome de apnea del sueño, hipertrofia adenoidea, hipertrofia amigdalal, ronquidos	

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad local/sistémica

Ensayo clínico

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

Notificaciones post-comercialización

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

Hipoglucemia

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

Hipertrofia en el lugar de la inyección

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

Hipertrofia amigdalар

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

Ronquidos

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipertensión intracraneal/aumento de la presión intracraneal

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación respectivo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

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

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Forma de administración

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

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

Increlex no debe administrarse por vía intravenosa.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Norma farmacológica: 9.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Rev Biopas Nov2018 e información para prescribir Rev Biopas Nov2018 allegados mediante radicado No. 20181240647

De acuerdo con información allegada, relacionada con la versión 9.3 del plan de gestión de riesgos (PGR), se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a los requerimientos emitidos por el Invima, por tanto, se recomienda aprobar la versión 9.3 del PGR.

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

La Sala recomienda aprobar el inserto Rev Biopas Nov2018 e información para prescribir Rev Biopas Nov2018 allegados mediante radicado No. 20181240647.

La Sala recomienda aprobar el inserto Rev Biopas Nov2018 e información para prescribir Rev Biopas Nov2018 allegados mediante radicado No. 20181240647

La Sala no recomienda aprobar 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 Mecasermina corresponde a una sustancia endógena.

Sobre la solicitud de inclusión del producto en el listado de medicamentos vitales no disponibles allegada mediante radicado No. 20181264041 de 21/12/2018, la Sala considera que el interesado debió justificar la solicitud como vital no disponible con base en los criterios del Decreto 481 de 2004.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 RITOXEN 10 mg/ mL

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición:

Cada vial de 10mL contiene 100mg de Rituximab

Cada vial de 50 mL contiene 500 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

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

Leucemia linfática crónica (LLC)

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

Artritis reumatoidea (AR)

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

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

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

Contraindicaciones:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea.

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

Precauciones y advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Reacciones a la infusión:

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

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

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

-El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

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

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

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. En el 77% de los pacientes tratados

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides.

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

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

Reacciones mucocutáneas severas

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

-Reactivación de virus de hepatitis B

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

Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anti core positivo (anti HBc+). La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo,

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

-Trastornos cardíacos

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

-Toxicidad hematológica

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Infecciones

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

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

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso post comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

-Inmunizaciones

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

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

-Obstrucción intestinal y perforación

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

-Toxicidad renal

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

-Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM): No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

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

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

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

-Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab. La duración de las citopenias causadas por el Rituximab se pueden extender durante meses más allá del periodo de tratamiento.

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

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

Reacciones adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

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

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

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

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

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

Infecciones

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

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

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:

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

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM.

Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

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

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

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

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

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

Trastornos de los sentidos:

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

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

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

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

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

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

Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Nauseas

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

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

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

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

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

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

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

Poco Frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

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

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Infecciones

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Reacciones adversas de tipo hematológico:

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

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

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un periodo de 4 meses.

Reacciones cardiovasculares:

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

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

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

Sistema respiratorio:

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

Trastornos neurológicos:

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

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera Línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios. Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

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

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

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

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

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Experiencia en Artritis Reumatoidea

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

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

Infecciones

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

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tinea pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

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

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

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

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

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

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

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Infecciones

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 paciente-año. La incidencia de infecciones graves no mostro un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control. Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis. En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B. La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían Rituximab.

Cardiovascular

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

Anomalías de laboratorio

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad

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

Anomalías de laboratorio

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

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

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de estos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6.01 por cien paciente/ año, comparado con 4.97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

Las infusiones de Ritoxen deben realizarse bajo estrecha supervisión de un médico experto y en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación. Antes de cada infusión premedicar con un antipirético y un antihistamínico. Por ejemplo paracetamol y difenhidramina.

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

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

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

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

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

Modo de Administración

Primera infusión:

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

Infusiones siguientes:

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radióloga torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la infusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radióloga torácica. A partir de ese momento, la infusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas

Instrucciones para la preparación de la dilución:

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

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

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

Precauciones especiales de conservación, eliminación y otras manipulaciones:

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

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

Linfoma No-Hodgkin Folicular

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: en pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m² de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

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

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

b) Monoterapia:

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

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

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

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

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

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

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m^2 de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Artritis Reumatoidea

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

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

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

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

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

Poblaciones Especiales

-Fertilidad /Embarazo: Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



expuestas a Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

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

-Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

-Población pediátrica:

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

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

CONCEPTO: Revisados los argumentos presentados por el interesado en el trámite de recurso de reposición, 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 vial de 10mL contiene 100mg de Rituximab

Cada vial de 50 mL contiene 500 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma no hodgkiniano:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rituximab I.V. (I.V: administración intravenosa) está indicado para el tratamiento de:

- **pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;**
- **pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;**
- **pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción;**
- **pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).**

Leucemia linfocítica crónica:

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Artritis reumatoide

Rituximab I.V. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- **el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada;**
- **el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).**

Se ha demostrado que Rituximab I.V. reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato,

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

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

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

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

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea.

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

Rituximab se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

☐ **Reacciones relacionadas con la infusión de Rituximab I.V.:**

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de Rituximab I.V., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica I.V. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con Rituximab I.V. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a Rituximab I.V.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de Rituximab y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

Rituximab interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión de Rituximab I.V. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9/l$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con Rituximab I.V. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la administración de Rituximab se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de Rituximab I.V.. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab I.V.. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque Rituximab en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9/l$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. Rituximab I.V. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con Rituximab. Cuando Rituximab se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con Rituximab en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rituximab I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con Rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de Rituximab en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con Rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con Rituximab I.V.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con Rituximab I.V. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con Rituximab I.V.

Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA [granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)]

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de Rituximab I.V. en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y la poliangitis microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Rituximab I.V. se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de Rituximab I.V. se administrará siempre premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de Rituximab I.V., a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de Rituximab I.V. que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de Rituximab I.V. y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico I.V., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá Rituximab I.V. temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50%

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos. En los pacientes con GPA y PAM, Rituximab I.V. se administró en combinación con dosis altas de glucocorticoides, que pueden reducir la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de Rituximab I.V. es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la infusión de Rituximab I.V. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión I.V. de Rituximab.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab I.V.. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Infecciones:

Considerando el mecanismo de acción de Rituximab y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con Rituximab I.V.. Rituximab I.V. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar Rituximab I.V. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con Rituximab I.V. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatitis B:

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que recibían Rituximab I.V. se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab I.V. se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con Rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con Rituximab, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar Rituximab I.V. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con Rituximab I.V. Los médicos que tratan a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con Rituximab I.V., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con Rituximab I.V. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con Rituximab I.V. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal y aplicar las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con Rituximab I.V. La vacunación tiene que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab I.V.

En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab I.V. y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de Rituximab I.V. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con Rituximab I.V., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de Rituximab I.V.

En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab I.V. a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato

No se recomienda administrar Rituximab I.V. a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de Rituximab sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas, si bien la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta ahora no indican que sea probable tal efecto.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hematooncología

Formulación intravenosa

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con Rituximab I.V. en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RA se han categorizado en las

Acta No. 04 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RA se enumeran, dentro de cada grupo de frecuencia, por orden decreciente de gravedad. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Rituximab I.V. en monoterapia y en la terapia de mantenimiento

Las RA de la tabla siguiente se basan en los datos de estudios con un solo grupo que incluyeron a 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente Rituximab en monoterapia como tratamiento o retratamiento del LNH. La tabla también contiene RA basadas en datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron Rituximab como terapia de mantenimiento durante un periodo de hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, R-CHOP, R-CVP o R-FCM. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con Rituximab I.V.

Tabla 1 Resumen de las RA notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o linfoma folicular que habían recibido Rituximab I.V. en monoterapia (n = 356) o como terapia de mantenimiento (n = 671) en estudios clínicos

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥10%)	Frecuente (≥1% - <10%)	Poco frecuente (≥0,1% - <1%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones víricas	Septicemia, neumonía*, infección febril*, herpes zóster*, infección respiratoria*, infecciones micóticas, infecciones de causa desconocida	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia	Anemia, trombocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunitario	Angioedema	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, LDH elevada, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	Disgeusia
Trastornos oculares		Trastorno de la lagrimación, conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos, otalgia	

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥10%)	Frecuente (≥1% - <10%)	Poco frecuente (≥0,1% - <1%)
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio*, arritmia, fibrilación auricular*, taquicardia, trastorno cardíaco*	Insuficiencia ventricular izquierda*, taquicardia supraventricular*, taquicardia ventricular*, angina de pecho*, isquemia miocárdica*, bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Distensión abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema	Urticaria, alopecia*, sudación, sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgias, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndromeseudogripal	Dolor en el lugar de la infusión
Exploraciones complementarias	Disminución de la concentración de IgG		

La frecuencia de cada término se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con «+», en los que el recuento se basó sólo en las reacciones graves (grado ≥3 según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]). Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia en el LNH y la LLC

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de Rituximab I.V. obtenidos en ensayos clínicos comparativos que se produjeron además de las observadas en la monoterapia y la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: de 202 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) tratados

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con R-CHOP, así como de 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y de 397 pacientes con LLC sin tratamiento previo y 274 con LLC recidivante o resistente al tratamiento que recibieron Rituximab I.V. en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC).

Tabla 2 Resumen de las RA graves notificadas en pacientes tratados con R-CHOP contra el DLBCL (n = 202), R-CHOP contra el linfoma folicular (n = 234), R-CVP contra el linfoma folicular (n = 162) o R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo (n = 397) o LLC recidivante o resistente al tratamiento (n = 274)

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥10%)	Frecuente (≥1% - <10%)
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Bronquitis aguda, sinusitis hepatitis B*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia#, neutropenia febril, trombocitopenia	Pancitopenia, granulocitopenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Trastorno cutáneo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, tiritona

* Incluye la reactivación y las infecciones primarias; la frecuencia se basa en un régimen de R-FC en la LLC recidivante o resistente al tratamiento.

El cálculo de la frecuencia se basó únicamente en las reacciones graves, definidas en ensayos clínicos como de grado ≥3 según los criterios comunes de toxicidad del NCI.

Sólo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.

Instauración prolongada o retardada de la neutropenia después de concluir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Los términos siguientes se han notificado como eventos adversos, aunque con una incidencia similar (diferencia entre los grupos <2%) o menor en los grupos de Rituximab I.V. que en los grupos de referencia: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, sobreinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensitivo, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndrome pseudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro de la salud física general, caída, fracaso multiorgánico, trombosis venosa profunda de las extremidades, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus.

El perfil de seguridad de Rituximab I.V. en combinación con otras quimioterapias (por ejemplo, MCP, CHVP-IFN) es comparable al descrito para la combinación de Rituximab y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación intravenosa

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones relacionadas con la administración:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

En más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron signos y síntomas indicativos de reacciones relacionadas con la infusión, que se observaron predominantemente durante la primera infusión. En asociación con la infusión de Rituximab I.V. se han dado casos de hipotensión arterial, fiebre, escalofríos moderados e intensos, urticaria, broncoespasmo, sensación de hinchazón de la lengua o la garganta (angioedema), náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el lugar de la enfermedad, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue <1%. Se han descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Formulación intravenosa

Tratamiento de combinación con una infusión 90 minutos (R-CVP en el LNH folicular; R-CHOP en el DLBCL)

En un estudio realizado para caracterizar la seguridad de las infusiones de 90 minutos de Rituximab I.V. en pacientes que toleraron bien la primera infusión convencional de Rituximab I.V., la incidencia de RRI de grado 3-4 el día de la infusión de Rituximab I.V. de 90 minutos del ciclo 2 o el día siguiente fue del 1,1% en los 363 pacientes evaluables (IC 95%: 0,3-2,8%). La incidencia de RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2-8) con la infusión de 90 minutos fue del 2,8% (IC 95%: 1,3-5,0%). No se observaron RRI agudas mortales.

Infecciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Rituximab I.V. indujo la depleción de los linfocitos B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció a una disminución de las inmunoglobulinas séricas sólo en una minoría de pacientes. El 30,3% de 356 pacientes presentaron infecciones bacterianas,

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



víricas, micóticas y de causa desconocida, independientemente de la evaluación causal. En el 3,9% de los pacientes se registraron eventos infecciosos graves (de grado 3 o 4).

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Durante el tratamiento con Rituximab I.V. se observó una mayor frecuencia de infecciones en general, incluidas las infecciones de grado 3 y 4. No se observó toxicidad acumulada en lo que respecta a las infecciones notificadas durante el periodo de mantenimiento de 2 años.

Los datos de los ensayos clínicos incluyeron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva mortal, en pacientes con LNH, que tuvieron lugar después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

No se ha observado un aumento de la frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, que se registraron en el 12,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 16,4% de los que recibieron CVP. Se notificaron infecciones graves en el 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 4,4% de los que recibieron CVP. No se notificó ninguna infección potencialmente mortal en este estudio.

En el estudio de R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2-4 fue del 45,5% en el grupo de R-CHOP y del 42,3% en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2-4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5% frente al 2,6% en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de candidiasis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zóster de grado 2-4 fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5%) que en el grupo de CHOP (1,5%). La proporción de pacientes con infecciones o neutropenia febril de grado 2-4 fue del 55,4% en el grupo de R-CHOP y del 51,5% en el grupo de CHOP.

En los pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B de grado 3 y 4 (reactivación e infección primaria) fue del 2% en el grupo de R-FC y del 0% en el grupo de FC.

Eventos hemáticos

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se notificaron casos de neutropenia grave (grado 3-4) en el 4,2% de los pacientes; de anemia grave, en el 1,1%, y de trombocitopenia grave, en el 1,7%.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En comparación con el grupo de observación, en el grupo de Rituximab I.V. se encontró una mayor incidencia de leucopenia de grado 3 y 4 (2% y 5%, respectivamente) y de neutropenia de grado 3 y 4 (4% y 10%, respectivamente). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue baja (1% en el grupo de observación y <1% en el grupo de Rituximab I.V.). En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos sobre la recuperación de los linfocitos B después del tratamiento de inducción con Rituximab I.V. transcurrieron 12 o más meses hasta que se normalizaron las cifras de linfocitos B.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

Durante el tratamiento en los estudios de Rituximab I.V. en asociación con quimioterapia, se registró generalmente mayor incidencia de leucopenia de grado 3-4 (R-CHOP 88% frente a CHOP 79%; R-FC 23% frente a FC 12%) y de neutropenia (R-CVP 24% frente a CVP 14%; R-CHOP 97% frente a CHOP 88%; R-FC 30% frente a FC 19% en pacientes con LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Ahora bien, la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció a una incidencia más alta de infecciones e infestaciones en comparación con los que recibieron sólo quimioterapia. En estudios de la LLC no tratada previamente y la LLC recidivante o resistente al tratamiento se ha observado que en algunos casos la neutropenia fue prolongada o se manifestó tardíamente después del tratamiento en el grupo de Rituximab I.V. más FC.

No se observaron diferencias importantes entre los grupos por lo que respecta a la anemia o la trombocitopenia de grado 3 y 4. En el estudio sobre el tratamiento de primera línea de la LLC, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 4% de los pacientes tratados con R-FC frente al 7% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 7% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 10% en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante o resistente al tratamiento, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 12% de los pacientes tratados con R-FC frente al 13% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 11% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 9% en el grupo de FC.

Eventos cardiovasculares

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se registraron eventos cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron la hipotensión y la hipertensión arterial. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas la taquicardia ventricular y la supraventricular) y angina de pecho de grado 3 y 4 durante una infusión de Rituximab I.V.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Se registraron eventos cardíacos como eventos adversos graves en <1% de los pacientes del grupo de observación y en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab I.V.: fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (<1%), isquemia miocárdica (<1%).

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

En el estudio de R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4 —sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de la taquicardia y el aleteo auricular o la fibrilación auricular— fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en el contexto de una infusión de Rituximab I.V. o se asociaron a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o manifestaciones de arteriopatía coronaria.

En la LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 3%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 4%; FC: 4%).

Concentraciones de IgG

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Después del tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) (<7 g/l) tanto en el grupo de observación como en el grupo de Rituximab I.V. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después hasta valores por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con Rituximab I.V. se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60% en el grupo de Rituximab I.V. durante todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% al cabo de 2 años).

Eventos nerviosos

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

Durante el periodo de tratamiento, el 2% de los pacientes del grupo de R-CHOP, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tromboembólicos en el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de otros episodios tromboembólicos. En cambio, el 1,5% de los pacientes del grupo de CHOP sufrieron episodios cerebrovasculares, todos ellos durante el periodo de seguimiento.

En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 4%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 3%; FC: 3%).

Subpoblaciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Pacientes ancianos (≥65 años):

La incidencia de RA de cualquier grado y de RA de grado 3-4 fue similar en los ancianos (≥65 años) y en pacientes más jóvenes (88,3% frente al 92,0% para las RA de cualquier grado y 16,0% frente al 18,1% para las RA de grado 3 y 4).

Tratamiento de combinación

Pacientes ancianos (≥65 años):

En los pacientes con LLC no tratada anteriormente o con LLC recidivante o resistente al tratamiento, la incidencia de eventos adversos de la sangre y el sistema linfático de grado 3 y 4 fue mayor en los ancianos (65 años) que en pacientes más jóvenes.

Pacientes con gran masa tumoral:

La incidencia de RA de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes con gran masa tumoral que en los pacientes sin una gran masa tumoral (25,6% frente al 15,4%). En cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3% en los pacientes con gran masa tumoral y 89,2% en los pacientes sin gran masa tumoral).

Retratamiento con monoterapia:

El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier grado o RA de grado 3 y 4 después del retratamiento con más ciclos de Rituximab fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0% frente al 89,7% para las RA de cualquier grado y 13,3% frente al 14,8% para las RA de grado 3 y 4).

Experiencia en los ensayos clínicos en la artritis reumatoide

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Formulación intravenosa

A continuación, se resume el perfil de seguridad de Rituximab I.V. en el tratamiento de pacientes con AR de moderada a grave. En la población total expuesta, más de 3.000 pacientes recibieron como mínimo un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que oscilaron entre 6 meses y más de 5 años, lo que equivale a una exposición global de 7.198 años-paciente; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RA enumeradas en la tabla 3 se basan en los datos de los periodos comparativos con placebo de cuatro ensayos clínicos multicéntricos de la AR. Las poblaciones de pacientes que recibieron Rituximab I.V. difirieron entre los diversos estudios: desde pacientes con AR activa precoz que no habían recibido tratamiento con metotrexato (MTX), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), hasta pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF (TNF-RI).

Se administraron 2 veces 1.000 mg o 2 veces 500 mg de Rituximab I.V., con una diferencia de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana) (v. 2.2 Posología y forma de administración en la Artritis reumatoide). En la tabla 3 se enumeran las RA con una incidencia $\geq 2\%$, con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota al pie correspondiente se definen del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3 Resumen de las RA notificadas en pacientes con artritis reumatoide en el periodo de control de los ensayos clínicos

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas, infección urinaria	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña de los pies
Trastornos del sistema inmunitario/ Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones relacionadas con la infusión*: hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, migraña, mareos, ciática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlcera bucal, dolor en la región superior del abdomen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia y dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en el grupo de Rituximab en comparación con el placebo.

*Además, entre los eventos médicamente significativos notificados como infrecuentes asociados a RRI se encuentran los siguientes: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide.

En la población total expuesta, el perfil de seguridad estaba en consonancia con el observado en el periodo comparativo de los ensayos clínicos, sin que se identificaran nuevas RA.

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamiento se asociaron a un perfil de RA similar al observado después de la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en los ciclos posteriores debido al descenso de las RRI, las reagudizaciones de la AR y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos en la AR, las RA más frecuentes tras la administración de Rituximab I.V. fueron las RRI. De los 3.095 pacientes tratados con Rituximab I.V., 1.077 (35%) presentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, $<1\%$ (14 de 3.095) de los pacientes con AR que habían recibido una infusión de Rituximab I.V., en cualquier dosis, sufrieron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC ni ningún fallecimiento por RRI en los estudios clínicos. La proporción de eventos de grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que implicaron la retirada disminuyó en cada ciclo, y fue raro que se produjeran del ciclo 3 en adelante.

En 720 de 3.095 (23%) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (es decir, náuseas, prurito, fiebre, urticaria o exantema, escalofríos moderados e intensos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación de garganta, tos y

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera infusión de la primera exposición a Rituximab I.V. La premedicación con glucocorticoides por vía I.V. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos eventos.

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de Rituximab I.V. de 120 minutos de duración en pacientes con AR, los pacientes con AR activa moderada o grave que no sufrieron ninguna RRI grave durante la primera infusión del estudio o las 24 horas siguientes a la misma podían recibir una infusión de Rituximab I.V. de 120 minutos de duración. Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes que anteriormente hubieran padecido alguna RRI grave relacionada con la infusión de un tratamiento biológico para la AR. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI estaban en consonancia con los observados históricamente. No se observaron RRI graves.

Infecciones:

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 años-paciente en los pacientes tratados con Rituximab I.V. Las infecciones fueron de leves a moderadas predominantemente, y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 años-paciente; algunas de ellas fueron mortales. Además de las RA que se presentan en la tabla 3, entre los eventos clínicamente graves también se encuentra la neumonía, con una frecuencia del 1,9%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de tumores malignos tras la exposición a Rituximab I.V. en los estudios clínicos en la AR (0,8 por 100 años-paciente) está dentro del intervalo esperado para una población comparable en edad y sexo.

Experiencia en ensayos clínicos en vasculitis asociada a ANCA.

Formulación intravenosa

En el estudio clínico de la VAA, 99 pacientes fueron tratados con Rituximab I.V. (375 mg/m², 1 vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Todas las RA enumeradas en la tabla 4 fueron eventos adversos con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo tratado con Rituximab I.V. Las RA de la tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia $\geq 1/10$).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes ($\geq 10\%$) en pacientes con VAA tratados con Rituximab I.V. en el estudio clínico hasta el mes 6*

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Infecciones e infestaciones		
Infecciones*	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgias	13 (13,1%)	9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
Leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema periférico	16 (16,2%)	6 (6,1%)
Fatiga	13 (13,1%)	21 (21,4%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias		
ALT elevada	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13 (13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunitario		
Reacciones relacionadas con la infusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	10 (10,1%)	17 (17,3%)

* El diseño del estudio permitía el cambio de tratamiento o tratamiento según el criterio del médico, y 13 pacientes de cada grupo recibieron un segundo tratamiento durante el periodo de estudio de 6 meses.

^a Las infecciones más frecuentes en el grupo del rituximab fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, las infecciones urinarias y el herpes zóster.

^b Los términos notificados más frecuentemente en el grupo del rituximab fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en el estudio clínico de la GPA y la PAM se definieron como cualquier evento adverso que tuviera lugar, en la población de análisis de la seguridad, en un plazo de 24 horas desde el inicio de una infusión y al que los investigadores consideraran relacionado con la infusión. Se trató con Rituximab I.V. a 99 pacientes; el 12% sufrieron al menos una RRI. Todas las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. Las RRI más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor. Rituximab I.V. se administró en combinación con glucocorticoides I.V., que quizá hayan reducido la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Infecciones:

En los 99 pacientes tratados con Rituximab I.V., la tasa global de infección fue aproximadamente de 210 por 100 años-paciente (IC 95%: 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas, herpes zóster e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue aproximadamente de 25 por 100 años-paciente. La infección grave notificada con mayor frecuencia en el grupo de Rituximab fue la neumonía, con una frecuencia del 4%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados con Rituximab I.V. en el estudio clínico fue de 2,05 por 100 años-paciente. Considerando los índices de

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece ser similar a las notificadas anteriormente en poblaciones con GPA y PAM.

Alteraciones analíticas

Formulación intravenosa

Pacientes con artritis reumatoide

En pacientes con AR tratados con Rituximab I.V. se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad). Tras la disminución de la IgG o la IgM, no aumentó la tasa de infecciones en general o de infecciones graves.

Los episodios de neutropenia asociados al tratamiento con Rituximab I.V., la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada, se observaron en ensayos clínicos en pacientes con AR después del primer ciclo de tratamiento. La neutropenia puede presentarse varios meses después de la administración de Rituximab I.V.

En los periodos comparativos con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab I.V. y el 0,27% (2/731) de los que recibieron el placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 años-paciente después del primer ciclo de tratamiento, y de 0,97 y 0,88 por 100 años-paciente después de múltiples ciclos, respectivamente. Así pues, la neutropenia puede considerarse una RA del primer ciclo exclusivamente. El momento de instauración de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció a un aumento observado de las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de Rituximab I.V. después de los episodios de neutropenia.

Pacientes con vasculitis asociada a ANCA

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA o PAM tratados con Rituximab I.V. Al cabo de 6 meses, el 27%, 58% y 51% de los pacientes del grupo del Rituximab I.V. con valores iniciales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de la ciclofosfamida. En los pacientes con cifras bajas de IgA, IgG o IgM no aumentó la tasa de infecciones en general ni de infecciones graves.

En el estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, con doble enmascaramiento (doble ciego) de la ausencia de inferioridad del rituximab en la GPA y la PAM, el 24% de los pacientes del grupo del Rituximab I.V. (ciclo único) y

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el 23% de los pacientes del grupo de la ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTC.

En los pacientes tratados con Rituximab I.V., la neutropenia no se asoció a un incremento observado de las infecciones graves. No se ha estudiado en ensayos clínicos el efecto de ciclos múltiples de Rituximab I.V. en el desarrollo de neutropenia en pacientes con GPA y PAM.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con Rituximab de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab I.V. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de Rituximab.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de Rituximab I.V. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con Rituximab recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con Rituximab I.V. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

Rituximab debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de cada administración de Rituximab, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si Rituximab no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos.

Formulación intravenosa

La formulación I.V. de Rituximab no debe administrarse por vía S.C.

Las soluciones para infusión preparadas no deben administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

Velocidad de infusión de la formulación intravenosa

Primera infusión intravenosa:

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los 30 minutos iniciales, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 4,25 horas.

Infusiones intravenosas posteriores:

Las infusiones posteriores de Rituximab I.V. pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 3,25 horas.

Dosis habitual

Formulación intravenosa

Tratamiento inicial:

Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de Rituximab I.V. como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



☐ Tratamiento de combinación por vía intravenosa

La dosis recomendada de Rituximab I.V. (R I.V.) en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

8 ciclos de R I.V. CVP (21 días/ciclo);

8 ciclos de R I.V. MCP (28 días/ciclo);

8 ciclos de R I.V. (21 días/ciclo); 6 ciclos si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos;

6 ciclos de R I.V. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de Rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de Rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea >5.000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a Rituximab I.V. pueden recibir Rituximab I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes que no han sido tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con Rituximab I.V. en dosis de 375 mg/m² de superficie corporal 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 infusiones en total).

Los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento pueden recibir, después de la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con Rituximab I.V. en dosis de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, Rituximab I.V. debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab I.V. es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de Rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de Rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea >5.000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Leucemia linfocítica crónica

Formulaciones intravenosa

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 horas antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea >25 ×10⁹/l, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg I.V., poco antes de la administración de Rituximab, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Artritis reumatoide (AR):

Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía I.V., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de Rituximab I.V..

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un ciclo de Rituximab I.V. consta de 2 infusiones I.V. de 1.000 mg. La dosis recomendada de Rituximab es de 1.000 mg en infusión I.V., seguida, 2 semanas más tarde, por la segunda infusión I.V. de 1.000 mg.

La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

Infusiones alternativas posteriores de 120 minutos con la concentración de 4 mg/ml en un volumen de 250 ml:

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la infusión previas graves a cualquier biomedicamento o Rituximab, no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

La dosis recomendada de Rituximab I.V. para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar metilprednisolona en dosis de 1.000 mg I.V. al día durante 1-3 días, en combinación con Rituximab I.V., a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación se administrará prednisona oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante el tratamiento con Rituximab I.V. y después del mismo.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VAA durante el tratamiento con Rituximab I.V. y después del mismo, según proceda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica. Uso Institucional.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto en cuanto a la información farmacológica aprobada en el presente concepto, y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

3.2.2 BEVAX®

Expediente : 20172717
Radicado : 20191225639
Fecha : 15/11/2019
Interesado : Exeltis SAS

Composición:
Cada mL contiene 25mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Indicaciones:

Cáncer colo-rectal metastásico:

Bevax está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

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

En combinación con quimioterapia basada en platino, bevacizumab está indicado, para el tratamiento de 1° línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado, no resecable, metastásico o recurrente, de histología no escamoso. En combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con CPCNP no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico:

Bevax® está indicado para el tratamiento de 1° línea pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, en combinación con interferón alfa-2a.

Cáncer de ovario epitelial:

Bevax® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no, cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

Bevax® está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma persistente, recurrente o metastásico de cuello uterino, en combinación ya sea con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o bien paclitaxel y topotecán.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- En los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Fístulas y perforaciones gastrointestinales (GI): Durante el tratamiento con Bevacizumab los pacientes pueden tener incrementado el riesgo de perforación gastrointestinal y/o perforación de la vesícula biliar. El proceso inflamatorio intraabdominal en pacientes con carcinoma metastásico de colon podría ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes.

La presentación típica puede incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento y fiebre. La perforación puede verse complicada por absceso abdominal, fístula y la

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



necesidad de llevar a cabo ostomía. La mayoría de los casos aparecieron en los primeros 50 días del inicio de tratamiento con Bevacizumab.

Se debe evitar el uso de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con afectación recto-sigmoidea o pélvica tras estudio de imagen con TAC o con síntomas clínicos de obstrucción intestinal.

La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente.

El tratamiento debe interrumpirse de forma permanente en aquellos pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales

Los pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab por cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tienen más riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI.

La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI vaginal

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Bevacizumab. En caso de fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento. En otras fístulas internas que no se presenten en el tracto GI también debe considerarse la interrupción del tratamiento con el antiangiogénico.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab podría dificultar la cicatrización. Se notificaron complicaciones en la cicatrización de heridas graves, incluso complicaciones anastomóticas con resultado mortal.

En pacientes que hayan sido sometidos a cirugía mayor, deben aguardarse al menos 28 días para iniciar tratamiento con Bevacizumab o bien hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En caso de pacientes en tratamiento con el monoclonal que presenten complicaciones en la cicatrización debe interrumpirse la administración de Bevacizumab.

Raramente se han reportado casos de fascitis necrotizante, incluso mortales. En pacientes que desarrollen esta patología debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab.

Hemorragia

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Suspender el Bevacizumab a pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia (NCI-CTCAE v.3)

Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y suspender el tratamiento con Bevacizumab en casos de hemorragia intracraneal.

Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento y fueron tratados con warfarina aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o mayor.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. No deben tratarse con Bevacizumab pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($> 2,5$ ml de sangre roja). Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que desarrollen hemorragia severa durante la terapia.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP):

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, trastorno neurológico raro que puede presentarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RMN).

En estos pacientes se recomienda realizar el tratamiento específico sintomático incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. Se desconoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado SERP previamente.

Precauciones

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Según la información disponible hay probabilidades que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Es necesario tener controlado la presión arterial, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab y hacer monitoreo de la tensión arterial

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante la terapia, para corregir desvíos. El tratamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Se sugiere evitar los diuréticos para evitar la hipertensión en aquellos pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria puede estar relacionada con la dosis. Se sugiere monitorizar la proteinuria mediante el empleo de tiras reactivas urinarias, antes y después de la terapia. En caso de proteinuria de grado 4 (sdme. Nefrótico), interrumpir de forma permanente el bevacizumab.

Tromboembolismo arterial

El tratamiento de Bevacizumab junto a quimioterapia podría predisponer a tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio)

Tener especial precaución en los pacientes tratados con Bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años. Suspender el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Existe riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar en pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab.

Pueden tener riesgo incrementado a esta reacción mujeres con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino.

Suspender el tratamiento con Bevacizumab a pacientes que presenten reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar. Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con Bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.

Neutropenia e infecciones:

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, CMm, y en combinación con paclitaxel y topotecan en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab, al igual que con cualquier otra infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, interrumpir la infusión y administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Uso intravítreo: alteraciones oculares. Se han notificado eventos adversos luego del uso por vía intravítrea de Bevacizumab fraccionado. Estos fueron pérdida permanente de la

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



visión, endoftalmitis (infecciosa y estéril), inflamación intraocular (uveítis, vitritis), desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea o hemorragia retinal, partículas flotantes en vítreo, hiperemia ocular, molestia o dolor ocular.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales seguidos de la administración.

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer por insuficiencia ovárica. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe conversar con las mujeres en edad fértil sobre este riesgo y eventualmente prever estrategias para mantener la fertilidad.

Reacciones adversas:

En diferentes estudios clínicos llevados a cabo con Bevacizumab en tumores de órgano sólido se ha observado el siguiente perfil de seguridad, del que se describen como principales hallazgos:

Reacciones adversas graves seleccionadas:

- Perforaciones gastrointestinales: en ensayos clínicos se han reportado fístulas gastrointestinales de todos los grados con una incidencia de hasta el 2%, según el tipo de cáncer. Se reportaron como casos graves de perforación con una incidencia variable entre 1 y 3,2%, notificándose un desenlace mortal en aproximadamente la tercera parte de los casos graves, que representa entre el 0,2% y 1% de todos los pacientes tratados con Bevacizumab.

En un estudio en pacientes con cáncer de cérvix persistente, con antecedentes de radiación previa la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales en el grupo tratado con Bevacizumab fue del 8,3% y 0,9% en el grupo control. En otro estudio que combinó el antiVEGF con quimioterapia, fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad en campo previamente radiado (16,7%) vs pacientes con recurrencia de la enfermedad fuera de este campo. Los pacientes que desarrollaron este tipo de fístula pueden tener obstrucción intestinal y requerir ostomía derivativa.

- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, sobre todo en histología escamosa.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En CPCNP no escamoso se presentó con una frecuencia de hasta el 9% en pacientes tratados con Bevacizumab en conjunto con quimioterapia, siendo hasta de un 2,3% la incidencia las reacciones grado 3 a 5. La hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva puede presentarse repentinamente, y hasta las 2/3 partes tuvo desenlace fatal.

Se reportaron hemorragias gastrointestinales (incluso hemorragia rectal y melena) en pacientes con cáncer colorectal, que fueron evaluadas como asociadas al tumor; así mismo hemorragias asociadas en SNC en pacientes con metástasis cerebrales.

Las hemorragias mucocutáneas se presentaron en hasta un 50% de los pacientes tratados con Bevacizumab, siendo la presentación clínica más común la epistaxis grado 1, de menos de 5 minutos de duración, que resolvió sin tratamiento médico ni cambios en el esquema de tratamiento de Bevacizumab.

- Tromboembolismo arterial: Se observó aumento de reacciones tromboembólicas arteriales que incluyeron accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales. Con incidencia mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. La incidencia global de estas reacciones fue globalmente de hasta 3,8% y hasta 1,7% en brazo control, con desenlace fatal en 0,8% y 0,5% respectivamente en ambos brazos.

Fueron reportados accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

La incidencia de manifestaciones tromboembólicas arteriales fue algo superior:

11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control, en un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no pudieran recibir irinotecán, en el que se evaluó Bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Se describirán a continuación otras de las reacciones adversas serias notificadas:

Fístulas no-GI: El tratamiento con Bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fístulas en otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares).

También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización.

Éstas fueron notificadas en diferentes tiempos de de tratamiento (desde la primera semana hasta luego del primer año desde el inicio del tratamiento) siendo en su mayoría dentro de los 6 primeros meses.

Cicatrización de heridas:

Si bien en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 28 días, estudios en carcinoma metastásico de colon o recto, incorporaron pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab, y en ellos no se observó incremento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con Bevacizumab, en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los estudios de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado severas incluso fatales, hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control.

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,2% de los pacientes del brazo de Bevacizumab frente al 0,1% del brazo control.

Hipertensión:

Se notificó un incremento en la incidencia de hipertensión de diferente severidad en todos los ensayos clínicos, representando hasta un 42,1% en los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicamento antihipertensivo oral) se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La crisis hipertensiva se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con Bevacizumab y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como IECA, diuréticos, y bloqueantes cálcicos. Raramente se requirió suspender el tratamiento con anti VEGF u hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con Bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SRP): Trastorno neurológico raro, con características clínicas inespecíficas, cuyas manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden incluir: convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones del estado mental, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere confirmación imagenológica, preferentemente resonancia magnética. (RM)

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con Bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

Se reportaron 8 casos de SERP, en ensayos clínicos. Dos de los cuales no tuvieron confirmación por resonancia.

Proteinuria:

En los ensayos clínicos con Bevacizumab se han notificado casos de proteinuria entre un 0,7% y 38% de los pacientes tratados, con severidad variable desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria leve. Los casos severos o medicamento significantes fueron hasta de un 8,1% de los pacientes tratados. Los casos de mayor severidad, amenazantes para la vida (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos se suspendió el tratamiento con Bevacizumab cuando los niveles de proteinuria superaban los 2 g/24 h hasta la recuperación a valores inferiores.

Hemorragias asociadas al tumor:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento.

Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Bevacizumab y la histología de células escamosas. Posteriormente los pacientes con CPCNP con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III mientras que sí se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida. En este caso se observó hemorragia de diferente severidad en hasta el 9% en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de moderadas a severas (Grado 3-5) se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con la combinación comparado con <1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron Bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con Bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con Bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebral tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con Bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de esta reacción en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia (2,8 a 17,3%) y en los que sólo recibieron quimioterapia control (3,2 a 15,6%). Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas severas a graves (Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + Bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

La incidencia de esta reacción adversa severa a grave fue superior en un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, en el que se han reportado hasta en un 15,6% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que ya padecieron una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia solamente.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC):

En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos con cáncer de mama metastásico se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en cáncer de mama metastásico.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron Bevacizumab con una dosis acumulada de 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:

Se notificaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes de ensayo clínico con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecan

Insuficiencia ovárica/fertilidad:

En un ensayo clínico de Bevacizumab en pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH $\geq$ 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en los pacientes de grupo mFOLFOX-6+ Bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con Bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con Bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

El tratamiento con Bevacizumab podría asociarse a disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina. A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Bevacizumab, se presentaron las siguientes anomalías de

laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón internacional normalizada (RIN).

Reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab (con una incidencia mayor al 10% y al menos el doble que la incidencia en el grupo control) son epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, alteraciones lacrimales, dolor dorsal, dermatitis exfoliativa. Algunas de estas reacciones son comunes con la quimioterapia, sin embargo Bevacizumab podría exacerbarlas, como ejemplos se describen el síndrome de eritrodisestesia con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxiplatino o desórdenes ungueales o alopecia con paclitaxel.

En los ensayos clínicos Bevacizumab fue discontinuado por reacciones adversas entre un 8,4 y 21% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se describen a continuación las reacciones adversas atribuidas a Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia, en múltiples indicaciones y clasificadas por frecuencia. La relación causal de éstas con Bevacizumab se determinó por:

- en reacciones de cualquier severidad (Grado 1-5 NCI-CTCAE) diferencia del 10% en entre los brazos de tratamiento en ensayos clínicos o al menos con una diferencia del 2% de reacciones Grado 3-5 (NCI-CTCAE)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- estudios de seguridad a partir de la comercialización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: Sepsis, Celulitis, Absceso^{b,d}, Infección, Infección en el tracto urinario. Rara: Fascitis necrosante^a

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuente: Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión^{a, b, d}

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: anorexia. Frecuentes: Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatía sensorial periférica^b, Disartria, cefalea, disgeusia. Frecuentes: accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia. Rara: Síndrome de encefalopatía posterior reversible^{a, b, c} Muy raras: Encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardíacos: Frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva^{a, b}, Taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: Hipertensión^{a, b}, Tromboembolismo venoso^{b, d}. Frecuentes: tromboembolismo (arterial)^{b, d}, Hemorragia^{b, d}, Trombosis venosa profunda. Frecuencia no conocida: Microangiopatía trombótica renal^{a, b}

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy frecuentes: disnea, rinitis. Frecuentes: Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis^{b, d}, embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia, Disfonía^a. Frecuencia no conocida: Hipertensión pulmonar^a, Perforación del tabique nasal^a.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal. Frecuentes: Perforación gastrointestinal^{b, d}, perforación íleo intestinal, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales^{c, d}, Trastorno gastrointestinal, Proctalgia. Frecuencia no conocida: Úlcera gastrointestinal^a.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: Perforación de la vesícula biliar^{b, c}.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy Frecuentes: Complicaciones en la cicatrización de heridas^{b,d}, Dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel. Frecuentes: sdme de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy Frecuente: artralgia. Frecuentes: Fístula^{a,b} Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda. Frecuencia no conocida: Osteonecrosis mandibular^{a,b}.

Trastornos renales y urinarios: Muy Frecuentes: proteinuria^{b,d}

Trastornos del aparato reproductor: Muy Frecuentes: Insuficiencia ovárica, Frecuente: dolor pélvico. Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales^{a,b}

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa. Frecuentes: letargia.

Investigaciones: muy frecuente: pérdida de peso.

- a- Ampliación de información en sección reacciones adversas en etapa de comercialización
- b- Términos que describen un concepto médico (no una sola afección). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej. Reacciones tromboembólicas arteriales: Puede incluir accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras)
- c- Basado en subestudio
- d- Ampliación de información en sección de reacciones adversas graves.
- e- En la descripción de fístula GI-vaginal el tipo recto-vaginal es el más frecuente

Se describen a continuación las reacciones adversas graves presentadas tras el uso de Bevacizumab en diferentes indicaciones y con diversos regímenes de quimioterapia. Se define como reacción adversa grave a aquellas grado 3 a 5 de NCI-CTCAE, con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo control. Además, se incluyen reacciones consideradas clínicamente significativas o graves.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: sepsis, celulitis, absceso^{a,b}, infección, infección en el tracto urinario. Frecuencia no conocida: fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: neutropenia febril, leucopenia, Neutropenia, trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, reacciones a la perfusión

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: neuropatía sensorial periférica, Frecuentes: accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea. Frecuencia no conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c}, encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardíacos: Frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva^{a, b}, taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: hipertensión^{a,b}. Frecuentes: tromboembolismo (arterial)^{a,b}, hemorragia^{a,b}, tromboembolismo (venoso)^{a,b}, trombosis venosa profunda . Frecuencia no conocida: microangiopatía trombótica renal ^{b,c}.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: hemorragia pulmonar/hemoptisis^{a,b} , embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia. Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar^c, perforación del tabique nasal.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Frecuentes: perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas rectovaginales^{c,d}, trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia. Frecuencia no conocida: perforación gastrointestinal^{a,b}, úlcera gastrointestinal ^c, hemorragia rectal.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: perforación de la vesícula biliar^{b,c}.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: complicaciones en la cicatrización de heridas^{a,b}, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: fístula^{a,b}, mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. Frecuencia no conocida: osteonecrosis mandibular ^{b,c}.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: proteinuria

Trastornos del aparato reproductor: Frecuentes: dolor pélvico. Frecuencia desconocida: insuficiencia ovárica

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga. Frecuentes: dolor, letargia, inflamación de la mucosa.

Reacciones posteriores a la comercialización (entre paréntesis se indica frecuencia obtenida de datos de los ensayos clínicos)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e Infestaciones: Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro)

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos

Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (rara)

Trastornos vasculares: Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Perforación del septum nasal (no conocida),

Hipertensión pulmonar (no conocida), Disfonía (frecuente).

Trastornos gastrointestinales: Úlcera gastrointestinal (no conocida).

Trastornos hepatobiliares: Perforación de la vesicular biliar (no conocida)

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con Bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.

Interacciones:

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de Bevacizumab

No fueron observadas interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la farmacocinética de Bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de Bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con interferón

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Efecto de Bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los resultados de diferentes ensayos de interacción farmacológica demostraron que Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecán ni de su metabolito activo SN38, tampoco en la de capecitabina ni de sus metabolitos, ni en la de oxaliplatino.

Tampoco Bevacizumab tuvo efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a.

Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino en pacientes con CPCNP no escamoso, pero no pueden extraerse conclusiones respecto a la FC de gemcitabina en esa patología.

Combinación de Bevacizumab y maleato de sunitinib

En pacientes con carcinoma de células renales metastásico, tratados con Bevacizumab y sunitinib podría presentarse anemia hemolítica microangiopática (fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia). El acontecimiento es reversible tras la retirada de la medicación.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

En pacientes tratados con Bevacizumab asociado a platinos o taxanos se ha observado aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales).

Radioterapia

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

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de Bevacizumab. En cáncer de células renales no sería conveniente la asociación de ambos anticuerpos ya que aumentaría la toxicidad con descenso en la sobrevida global.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis necesaria de Bevacizumab depende del tipo de patología a tratar y del peso corporal. La dosis sugerida puede variar según la indicación entre 5mg, 7,5mg, 10mg y 15

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg por kilogramo de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia bisemanal o trisemanal. El número de infusiones va a depender a cómo está respondiendo el paciente al tratamiento. Bevacizumab es una solución que debe prepararse para su administración. La vía de administración es intravenosa, únicamente como infusión. No debe administrarse como bolo endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad.

Posología:

Carcinoma de colon o recto metastásico:

Dosis sugerida de Bevacizumab en pacientes adultos con cáncer colo-rectal 5 ó 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas o bien 7,5mg/kg o 15mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) Dosis de Bevacizumab recomendada: 7,5 ó 15 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 3 semanas. Se administra en combinación con quimioterapia basada en platino, hasta 6 ciclos, luego se continúa con Bevacizumab hasta que la enfermedad progrese o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico: Dosis recomendada de Bevacizumab: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario:

Tratamiento de 1° línea: La dosis recomendada de Bevacizumab es 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel, durante 6 ciclos, seguido de monoterapia con Bevacizumab hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: Dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: Dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa,

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecan (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra bevacizumab con topotecan (dado de días 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

Bevacizumab se administra en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o con paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01 de Agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191225639
- Información para prescribir Versión 01 de Agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191225639

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.3. HYRIMOZ® 40 mg

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

Composición:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada jeringa precargada de 0.8 mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Hyrimoz en combinación con metotrexato, está indicado para:

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

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

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

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

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

Artritis asociada a entesitis

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

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Artritis psoriásica

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

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

Psoriasis

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

Hidradenitis supurativa (HS)

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

Enfermedad de Crohn

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis ulcerosa

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

Uveítis

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

Uveítis pediátrica

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

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

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Infecciones

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Infecciones graves

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

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

Tuberculosis

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

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

Otras infecciones oportunistas

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia previa en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de Hepatitis B

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

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

Efectos neurológicos

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

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de adalimumab. Si aparece

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Hyrimoz e iniciar el tratamiento apropiado.

Inmunosupresión

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

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

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (ej. trombocitopenia, leucopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Hyrimoz. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Hyrimoz.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunas

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

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

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

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

Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF

En ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observados en el tratamiento combinado de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación adalimumab y anakinra.

Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la administración concomitante de adalimumab con otros FAME biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF.

Cirugía

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

Obstrucción del intestino delgado

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Ver Vacunas arriba.

Contenido de sodio

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

En un registro de cohortes prospectivo, fueron reclutadas 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre, y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. La variable principal fue la prevalencia de las principales anomalías congénitas que se dan al nacer. La tasa de embarazos que termina con, al menos, un recién nacido vivo con un defecto congénito grave fue de 6/69 (8,7%) en mujeres con AR tratadas con adalimumab y 5/74 (6,8%) en mujeres con AR sin tratamiento (OR no ajustado 1,31, 95% IC 0,38-4,52) y 16/152 (10,5%) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4%) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustado 1,14, IC 95% 0,31-4,16). El OR ajustado (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95% 0,45 a 2,73) para AR y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas para las variables secundarias de abortos espontáneos, defectos congénitos menores, parto prematuro, tamaño al nacer e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron nacimientos de niños muertos o neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada debido a las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

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

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

Adalimumab puede atravesar la placenta al suero de niños nacidos de madres tratadas con adalimumab durante el embarazo. Como consecuencia, estos niños pueden tener un riesgo

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incrementado de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

Los siguientes efectos adversos se han observado con adalimumab:

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

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía (lesión de nervio);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
- interrupciones del sueño;
- impotencia;
- inflamaciones.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca;

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la infección de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

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

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

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

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

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

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

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

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

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

Comunicación de efectos adversos

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

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

Interacciones:

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso como monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab.

La administración conjunta de adalimumab y anakinra no está recomendada.

La administración conjunta de adalimumab y abatacept no está recomendada.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Hyrimoz debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para Hyrimoz. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



iniciar el tratamiento con Hyrimoz. A los pacientes tratados con Hyrimoz se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

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

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

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento con Hyrimoz.

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

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica normalmente se alcanza dentro de las 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento se debe reconsiderar en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

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

Interrupción del tratamiento

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

Los datos disponibles sugieren que cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con adalimumab tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se obtiene una

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis

La posología recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con 40 mg u 80 mg cada dos semanas se debe reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis (ver sección 5.1). Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

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

Hidradenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Hyrimoz. Durante el tratamiento con Hyrimoz se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

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

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

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

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

Enfermedad de Crohn

La pauta de dosificación inicial recomendado de Hyrimoz para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2.

En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Hyrimoz y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar Hyrimoz. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

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

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía subcutánea.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

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

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

Uveítis

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada No se requiere ajuste de dosis. Insuficiencia renal y/o hepática Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

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

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

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

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

Peso del paciente Pauta posológica

10 kg hasta < 30 kg	–
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento se debe ser reconsiderar cuidadosamente en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo

No hay un uso relevante de adalimumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

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

Artritis asociada a entesitis

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

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

Peso del paciente	Pauta posológica
-------------------	------------------

15 kg hasta < 30 kg	– ≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas
---------------------	-----------	---------------------------

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

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

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

Peso del paciente	Pauta posológica
-------------------	------------------

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

≥ 30 kg de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar de forma cuidadosa en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

En el caso de que esté indicado el retratamiento con adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos psoriasis en placas ha sido evaluada durante una media de 13 meses.

No existe una recomendación de uso específica para adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

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

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Hyrimoz en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 5). Hyrimoz se administra en inyección por vía subcutánea.

En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 5. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con uveítis

Peso del paciente	Pauta posológica
-------------------	------------------

< 30 kg	–
-----------	---

≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato
--------------	--

Cuando se inicie la terapia con Hyrimoz, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes ≥ 30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años.

El uso de Hyrimoz en niños menores de 2 años para esta indicación no es relevante.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Colitis ulcerosa pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de adalimumab en niños de 4 a 17 años. No se dispone de datos.

El uso de adalimumab en niños menores de 4 años para la indicación de colitis ulcerosa no es relevante.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

No hay un uso relevante de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

Forma de administración

Hyrimoz se administra mediante inyección subcutánea.

Las instrucciones completas para su uso se describen en el prospecto Adalimumab está disponible en otras concentraciones y presentaciones.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201008331

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

3.2.4 REDDITUX® 500 mg/50 mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN
REDDITUX® 100 mg/10 mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20113058
Radicado : 2017189156 / 20181138250 / 20191024552 / 20191227276
Fecha : 19/11/2019
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Indicaciones:

1. Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia
2. Redditux en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes
3. Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP
4. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción
5. Tratamiento en primera línea de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) en asociación con quimioterapia
6. Redditux en asociación con quimioterapia para tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) recidivante o refractaria
7. Redditux están indicado, en combinación con metotrexato, para reducir los signos y síntomas en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que tuvieron una respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias antagonistas de TNF. Se ha demostrado que Redditux reduce la tasa de progresión del daño en las articulaciones medido por rayos X y mejora la función física cuando se administra en combinación con metotrexato.
8. Redditux está indicado para el tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Citoplásmicos Antineutrófilos) asociado con granulomatosis con poliangeítis (GPA) también conocida como granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica (MPA), en pacientes adultos en combinación con glucocorticoides

Contraindicaciones:

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Precauciones y Advertencias:

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

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

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

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

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

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones a la infusión:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

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

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

Trastornos Cardiacos

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

Toxicidad Hematológica

Aunque no es mielosupresor, Rituximab cuando se utiliza en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $<1,5 \times 10^9 / l$ y / o recuento de plaquetas $<75 \times 10^9 / l$, según la experiencia clínica en esta población es limitada. El Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Infecciones

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

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Neutropenia tardía

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

Reacciones Cutáneas

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

Inmunización

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

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir las vacunas no vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden ser reducidas. En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables con el antígeno de recuerdo del tétanos (39% vs. 42%), la reducción de las tasas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% vs. 82% a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y KLH neoantígeno (47% vs. 93%), cuando se les da 6 meses después de Rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. Si se requieren las vacunas no vivas mientras estaban recibiendo la terapia con Rituximab, estos deben ser completados al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Rituximab.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

Malignidad

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

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

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con AR, la mayoría de las reacciones a la infusión eran leves o moderadas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación faríngea, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo que tras la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de Rituximab IV que la infusión inicial. Menos del 1 % de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de estas que se notificaron correspondieron a la primera infusión del primer ciclo (ver sección Eventos adversos). Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras la disminución de la velocidad de infusión o la interrupción de Rituximab IV y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa, broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

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

Anafilaxia / reacciones de hipersensibilidad

Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas de otro tipo tras la administración i.v. de proteína a pacientes. Durante la administración intravenosa de Rituximab, es preciso disponer de medicamento para tratar inmediatamente las reacciones alérgicas (p. Ej., Epinefrina, antihistamínicos, glucocorticosteroides) en el caso de que sobrevengan.

Episodios cardiovasculares

Dada la posibilidad de hipotensión durante la infusión de Rituximab IV, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la infusión hasta el final de la misma.

Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio en pacientes con LNH tratados con Rituximab IV. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente durante las infusiones a los pacientes con antecedentes de cardiopatía (consulte las reacciones relacionadas con la infusión más arriba).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones

Considerando el mecanismo de acción de Rituximab y sabiendo que las células B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria fisiológica, los pacientes pueden correr un riesgo más alto de infección tras el tratamiento con Rituximab IV. Rituximab IV no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (p. Ej., En caso de cifras muy bajas de CD4 o CD8). Los médicos deben extremar la precaución ante la administración de Rituximab a pacientes con antecedentes de infección recurrente o crónica o con enfermedades subyacentes que puedan incrementar su predisposición a contraer una infección grave (ver sección Eventos adversos). A los pacientes que sufren una infección tras el tratamiento con Rituximab IV, se les someterá a una pronta evaluación y se les aplicará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B

Entre los pacientes con AR y VAA [granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA)] tratados con Rituximab IV, se han descrito casos de reactivación de una hepatitis B, incluso con desenlace mortal.

La prueba para la detección de hepatitis B (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rituximab según las directrices locales. Como mínimo debe incluir el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y el respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados, conforme a las pautas locales. Los pacientes con enfermedad activa contra la hepatitis B no deben ser tratados con Rituximab. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas

Reacciones graves de la piel tales como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal, se ha informado (véase la sección Experiencia post-comercialización). Si tal reacción tiene una relación causal con Rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

Se han descrito casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva letal tras la utilización de Rituximab IV para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, la AR inclusive.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Varios, pero no todos los casos notificados presentaban factores potenciales de riesgo de LEMP, incluidos enfermedad subyacente, tratamiento inmunosupresor de larga duración o quimioterapia. LEMP se ha descrito también en pacientes con enfermedades autoinmunitarias no tratados con Rituximab IV. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con Rituximab. Por consiguiente, no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos mientras dure el tratamiento con Rituximab IV o la depleción de células B periféricas. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, las tasas de respuesta de las vacunas no vivas pueden ser menores.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal del paciente antes del tratamiento con Rituximab y aplicar las directrices de inmunización actuales. La vacunación debe haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab IV.

En un estudio aleatorizado, en comparación con pacientes tratados con metotrexato únicamente, pacientes con AR tratados con Rituximab IV y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tetanos (39% frente al 42%) y tasas de respuesta menores a la vacuna neumocócica polisacárida (43% frente al 82% o por lo menos 2 serotipos neumocócicos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraban al menos 6 meses después de Rituximab IV. Si fueran necesarias vacunaciones con virus no vivos durante el tratamiento con Rituximab, deberían estar terminadas al menos 4 semanas antes de empezar el próximo ciclo de Rituximab IV.

En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab IV a lo largo de un año, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, virus de la gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico era similar, en general, a las proporciones obtenidas antes de comenzar el tratamiento.

Pacientes no pretratados con metotrexato

No se recomienda administrar Rituximab a pacientes no tratados anteriormente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido un balance favorable de riesgos y beneficios.

Reacciones Adversas:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia en linfoma no –Hodgking y leucemia linfática crónica

El perfil de seguridad global de rituximab en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios postcomercialización. Estos pacientes fueron tratados con rituximab en monoterapia (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

En pacientes que recibieron rituximab, las reacciones adversas al fármaco (RAF) observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la perfusión y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la perfusión disminuyó sustancialmente con las posteriores perfusiones y fue menor del 1 % después de ocho dosis de rituximab.

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

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

- Reacciones relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), ver sección advertencias y precauciones especiales de uso.
- Infecciones, ver sección advertencias y precauciones especiales de uso
- Acontecimientos cardiovasculares, ver sección advertencias y precauciones especiales de uso.

Otras RAF graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP

En siguiente tabla están incluidas las frecuencias de las RAF notificadas con rituximab tanto sólo como en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las RAF identificadas solo durante la vigilancia postcomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “frecuencia no conocidas”.

Tabla 1: Resumen de las RAF notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con rituximab en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de postcomercialización

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
Infecciones e infestaciones	infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B ¹		infecciones virales graves ² Pneumocystis jirovecii	LMP	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio en los niveles séricos de IgM ³	neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones relacionadas con la perfusión ⁴ , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis	síndrome de lisis tumoral ⁴ , síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	trombocitopenia aguda reversible relacionada con la perfusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	disgusia (alteración del gusto)		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
Trastornos oculares		trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida grave de visión ⁵	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición ⁵
Trastornos cardíacos		+infarto de miocardio ^{4 y 6} , arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardíacos	+fallo del ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,	trastornos cardíacos graves ^{4 y 6}	insuficiencia cardíaca ^{4 y 6}	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocito-clástica	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		broncoespasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	afección pulmonar intersticial ⁷	insuficiencia respiratoria ⁴	infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	aumento abdominal		perforación gastrointestinal ⁷	

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas ⁸
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción, ⁺ alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, ⁺ trastornos de la piel			reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷ , síndrome de Stevens-Johnson	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofrío, astenia, cefalea	dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, ⁺ fatiga, ⁺ temblores, ⁺ insuficiencia multiorgánica ⁴	dolor en el lugar de perfusión			
Exploraciones complementarias	niveles de IgG bajos					
Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con "+" donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves (≥ del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos. ¹ incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractaria. ² ver también más abajo la sección infección ³ ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas ⁴ ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la perfusión. Raramente se han notificado casos mortales ⁵ Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurren en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con rituximab ⁶ Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión ⁷ Incluye casos mortales ⁸ Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)						

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los siguientes acontecimientos han sido notificados como acontecimientos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, pirexia.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la perfusión, que en su mayoría se observaron durante la primera perfusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/sarpullido, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además, en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrilación ventricular, shock cardiogénico e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la perfusión disminuye considerablemente en las perfusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con rituximab.

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

En los ensayos aleatorizados en el brazo de rituximab se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de Cándida, así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con rituximab en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 o 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con rituximab se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación e infección primaria) grado 3/4 fue 2 % en R-FC frente 0 % FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones Adversas Hematológicas

En los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenias en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia (grado 3/4, 10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con rituximab en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %) neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de rituximab y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de rituximab. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grado 3/4 en el 11 % de los pacientes en el grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

Reacciones adversas cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y el brazo de observación. Los acontecimientos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con rituximab en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de rituximab o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardíacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC, 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC, 4 % FC).

Sistema respiratorio

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

Eventos neurológicos

Durante el periodo de tratamiento cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue menor, tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC, 4 % FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3 % R-FC, 3 % FC)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Han sido notificados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) /Síndrome Leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos Gastrointestinales

En pacientes tratados con Rituximab en combinación con quimioterapia, pueden presentarse casos de dolor abdominal, obstrucción y perforación gastrointestinal. En los informes postcomercialización, el tiempo promedio para la perforación gastrointestinal documentada fue de 6 (rango 1-77) días en pacientes con LNH. Evaluar si aparecen síntomas de obstrucción como dolor abdominal o vómitos repetidos.

Niveles de IgG

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con rituximab, después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) ($< 7\text{g/L}$) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del LLN, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36 % después de 2 años).

En pacientes pediátricos tratados con rituximab se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En pacientes tratados con Rituximab pueden presentarse reacciones mucocutáneas, algunas con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobulosa y necrólisis epidérmica tóxica. El inicio de estas reacciones ha sido variable e incluye notificaciones con inicio el primer día de exposición a Rituximab. Suspender Rituximab en pacientes que experimentan una reacción mucocutánea grave. No ha sido determinada la seguridad de la readministración de Rituximab a pacientes con reacciones mucocutáneas severas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Subpoblaciones de pacientes –Rituximab en monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de RAF de todos los grados y las RAF grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky

Existe una mayor incidencia en las RAF de grado 3/4 en pacientes con enfermedad voluminosa que en pacientes sin enfermedad voluminosa (25,6 % vs 15,4 %). La incidencia de RAF de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que notificaron RAF, en el retratamiento con ciclos posteriores de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron RAF al momento de la exposición inicial (cualquier grado y RAF de grado 3/4).

Subpoblación de pacientes – Rituximab como terapia de combinación
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Experiencia en artritis reumatoide

El perfil de seguridad global de rituximab en artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) grave se resume en las siguientes secciones.

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de rituximab, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las perfusiones de rituximab se administraron después de la perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días. Las reacciones adversas están enumeradas en la siguiente Tabla. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La reacción adversa más frecuente y que se consideraron atribuibles a la administración de rituximab consistieron en reacciones relacionadas a la perfusión (RRP). El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera perfusión y disminuyó en las sucesivas perfusiones. Las RRP graves fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se ha notificado, durante la comercialización de rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ver sección de advertencias y precauciones especiales de uso) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes con artritis reumatoide que habían recibido rituximab en ensayos clínicos o durante los estudios de postcomercialización

Clasificación de órganos del sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie			LMP, reactivación de la Hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ¹		neutropenia tardía ²	reacciones tipo enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	aleteo auricular
Trastornos del sistema inmunológico	³ reacciones		³ reacciones		

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el Lugar de administración	relacionadas con la perfusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		relacionadas con la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	parestesia, migraña, mareos, ciática			
Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo		alopecia			necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Trastorno psiquiátrico		depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen			
Trastornos musculoesqueléticos		artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Exploraciones complementarias	disminución de los niveles de IgM ⁴	disminución de los niveles de IgG ⁴			
¹ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recopilados de la monitorización rutinaria de laboratorio en los ensayos clínicos.					

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



² Categoría de frecuencia derivada de datos post-comercialización.

³ Reacciones ocurridas durante la perfusión o en las 24 horas siguientes. Ver más abajo RRP, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción.

⁴ Incluye las observaciones recogidas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio.

⁵ Incluye casos mortales

Ciclos Múltiples

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos, tras la administración de rituximab, las RAF más frecuentes fueron las RRP (reacciones relacionadas con la perfusión, ver Tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36 %) experimentaron al menos una RRP y 733/3189 (23%) de los pacientes experimentaron una RRP después de la primera perfusión de rituximab.

La incidencia de RRP disminuye en las sucesivas perfusiones. En los ensayos clínicos menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron una RRP grave. No hubo CTC Grado 4 de RRP ni muertes debido a RRP en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC Grado 3, y de RRP que condujeron a retirar el fármaco, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP. Durante la comercialización han sido notificadas RRP graves con resultado de muerte.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una perfusión más rápida de rituximab en pacientes con artritis reumatoide, a los pacientes con AR activa de moderada a grave que no experimentaron una RRP grave durante o dentro de las 24 horas tras la primera perfusión estudiada, se les permitió recibir una perfusión intravenosa de dos horas de rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción grave a la perfusión a una terapia biológica para AR fueron excluidos para entrar en el ensayo. La incidencia, tipos y gravedad de RRP fueron consistentes con las observadas históricamente. No se observaron RRP graves.

La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP (ver sección método de administración y advertencias especiales y precauciones de uso). En el escenario de postcomercialización, se han notificado

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones graves con el uso de rituximab relacionadas con la perfusión que produjeron la muerte.

Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 pacientes-años en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos i.v, fueron del 4 por 100 pacientes-años. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de rituximab comparando con el brazo de control.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva que produjeron la muerte tras el uso de rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes para las que rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Vasculitis. En pacientes con linfomas no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (ver Linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificado de forma muy rara en pacientes con AR que recibían rituximab.

Cardiovasculares

Se notificaron reacciones cardíacas graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente años de los pacientes tratados con rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente años de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron reacciones cardíacas (todas o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Neutropenia

Se han observado acontecimientos de neutropenia al tratamiento con rituximab, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de una gravedad leve o moderada. Neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab.

En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con rituximab el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Durante la comercialización, han sido notificados en raras ocasiones acontecimientos de neutropenia incluidos graves de comienzo tardío y neutropenias persistentes, algunos de los cuales se asociaron con infecciones mortales.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Acontecimientos neurológicos

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyeron alteraciones visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR requiere confirmación mediante escáner cerebral. Los casos notificados de SEPR/SLPR tenían factores de riesgo reconocidos, incluyendo las enfermedades subyacentes del paciente, hipertensión, terapia de inmunosupresión y/o quimioterapia.

Valores de laboratorio fuera de los parámetros normales

En pacientes con AR que han sido tratados con rituximab se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal). No ha aumentado la tasa de infecciones global o de infecciones graves después de desarrollar un descenso en IgG o IgM (ver sección advertencias y precauciones especiales de uso).

En pacientes pediátricos tratados con rituximab, se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Experiencia de vasculitis asociada a ANCA (AAV) tomada de los estudios clínicos

En el estudio clínico de AAV, 99 pacientes fueron tratados con rituximab IV (375 mg/m² una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 4 fueron todos los eventos adversos informados con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo de rituximab. Las frecuencias en la Tabla 4 corresponden a la categoría muy común ($\geq 1/10$).

Tabla 4: Incidencia de las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) al mes 6 en el estudio clínico de pacientes con VAA tratados con rituximab IV

Reacciones Adversas	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)
Infecciones e infestaciones infecciones ^a	61 (61,6%)	46 (46,9%)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
Trastornos del Sistema Nervioso		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgia	13 (13,1%)	9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema periférico	16 (16,2%)	6 (6,1%)
Fatiga	13 (13,1%)	21 (21,4%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias		
Aumento de ALT	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13 (13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones relacionadas con la perfusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	10 (10,1%)	17 (17,3%)

El diseño del estudio permitió el tratamiento cruzado o de acuerdo con el mejor juicio médico. Trece pacientes de cada grupo recibieron una segunda terapia en el período de 6 meses del estudio.

- Las infecciones más comunes en el grupo de rituximab fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.
- Las reacciones más comúnmente reportadas en el grupo de rituximab consistieron en liberación de citocina, irritación de la garganta y síndrome de temblor.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con rituximab.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con LLC la administración concomitante de rituximab y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del rituximab. Se ha producido toxicidad renal en pacientes que experimentan síndrome de lisis tumoral y en pacientes con tratamiento concomitante de cisplatino administrado para LNH durante ensayos clínicos. La combinación de cisplatino y Rituximab no es un régimen de tratamiento aprobado. Se debe monitorizar de cerca los signos de insuficiencia renal e interrumpir el tratamiento con Rituximab en pacientes con aumento de la creatinina sérica u oliguria. La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de rituximab en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de rituximab. Durante el tratamiento con rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Formulación intravenosa (IV): Concentrado para solución para infusión

Dosificación y Grupo etario:

Redditux sólo debe administrarse bajo supervisión médica por una persona con experiencia, en una instalación donde se disponga de medidas de reanimación.

La premedicación con glucocorticoides se debe considerar si, Rituximab no se administra en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica.

Premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo, paracetamol y difenhidramina, deben administrarse siempre antes de cada infusión de Redditux.

En pacientes con Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Redditux no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con artritis reumatoide se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de las perfusiones de Redditux para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

Posología

Linfoma folicular no Hodgkin

Terapia de combinación

La dosis recomendada de Redditux en combinación con quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o pacientes en recaída / refractaria con LNH folicular es de 375 mg / m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Redditux debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular no tratado previamente

La dosis recomendada de Redditux utilizada como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 2 meses (a partir de 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad por un período máximo de dos años.

Linfoma folicular en recaída/refractaria

La dosis recomendada de Redditux como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractarios, que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

Monoterapia

Linfoma folicular en recaída o refractario

La posología recomendada de Redditux en monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia es

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 375 mg/m² de superficie corporal, administrado como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con Redditux en monoterapia en pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con Redditux en monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes

Redditux debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la perfusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Redditux con otras quimioterapias en el linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No están recomendadas las reducciones de dosis de Redditux. Cuando Redditux se administre en combinación con quimioterapia, se deben aplicar las reducciones de dosis estándar a la quimioterapia.

Leucemia linfática crónica

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la perfusión con rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la perfusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Redditux en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375 mg/m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de rituximab.

Artritis reumatoide

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada ciclo de Redditux se compone de dos perfusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de rituximab es de 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg.

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Repetir el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad si no se debe retrasar el retratamiento hasta que se reactive la enfermedad.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre las semanas 16- 24 después del ciclo de tratamiento inicial. La terapia continua debe evaluarse cuidadosamente en pacientes que no han mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este periodo de tiempo.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rituximab en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (> 65 años).

Método de Administración

La solución preparada de Redditux se debe administrar como perfusión intravenosa empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no se deben administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (ver sección advertencias y precauciones especiales de uso). Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente se debe reiniciar la perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la perfusión se puede reiniciar inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la perfusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de interrumpir el tratamiento.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) de grado leve o moderado (sección eventos adversos) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas.

Primera perfusión

La velocidad inicial recomendada de la perfusión es de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones posteriores

Las perfusiones posteriores de Reditux se pueden comenzar con una velocidad de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Sólo en Artritis Reumatoide

Posología en perfusiones posteriores alternativas más rápidas

Si los pacientes no experimentan una reacción adversa grave a la perfusión con la primera o posteriores perfusiones de una dosis de rituximab de 1000 mg administrada durante los tiempos estándar de perfusión, se puede administrar una perfusión más rápida en la segunda o posteriores perfusiones usando la misma concentración que en perfusiones anteriores (4 mg/mL en un volumen de 250 mL). Iniciar a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y después 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la perfusión más rápida, este mismo régimen se puede utilizar cuando se administren perfusiones posteriores. En pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, incluyendo arritmias, o reacciones graves a la perfusión previas a cualquier terapia biológica anterior o a rituximab, no se debe administrar la perfusión más rápida.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) también conocida como Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica (MPA) en pacientes adultos en combinación con glucocorticoides

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solamente para formulación intravenosa

Como premedicación siempre se debe administrar un analgésico/antipirético (por ejemplo, acetaminofén) y un antihistamínico (por ejemplo, difenhidramina) antes de cada perfusión/administración de Redditux.

La dosis recomendada de Redditux para el tratamiento de VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal en perfusión i.v., una vez a la semana durante 4 semanas.

Para tratar los síntomas graves de vasculitis, se recomienda metilprednisolona a una dosis i.v. de 1000 mg/día durante 1-3 días en combinación con Redditux, seguido de prednisona oral a una dosis de 1 mg/kg/día (no debe excederse 80 mg/día, disminuida progresivamente tan pronto como sea posible según el estado clínico) durante el tratamiento con Redditux y posteriormente.

Primera perfusión: se recomienda una tasa inicial de perfusión de Redditux de 50 mg/h, actualizable posteriormente a una velocidad de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones posteriores: las perfusiones posteriores de Redditux se pueden iniciar a una velocidad de 100 mg/h, aumentándola a 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VAA durante y tras el tratamiento con Redditux.

Condición de venta: Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta solicitud de revocatoria directa con el fin de:

- Revocar en su integridad los Actos Administrativos No. 2019002261 del 25 de enero de 2019 por medio del cual se negó la solicitud de aprobación de la Evaluación Farmacológica, inserto e información para prescribir versión PI-RI-CO-01-12/17 para los productos Redditux® 500 mg/50 mL solución concentrada para infusión y Redditux® 100 mg/10 mL solución concentrada para infusión y Resolución No. 2019028246 del 09 de julio de 2019, mediante la cual se resolvió el recurso de reposición interpuesto contra el acto administrativo antes mencionado y que confirmó en todas y cada una de sus partes la resolución antes mencionada.

En consecuencia, emitir la correspondiente aprobación de la Evaluación farmacológica, inserto e información para prescribir versión versión PI-RI-CO-01-12/17 para los productos

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Redditux® 500 mg/50 mL solución concentrada para infusión y Redditux® 100 mg/10 mL solución concentrada para infusión

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. JEX® TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20162090
Radicado : 20191252625
Fecha : 18/12/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Estradiol Hemihidrato equivalente a 1 mg de Estradiol 17 Beta + 2 mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) combinada continua.

Contraindicaciones:

Conocimiento o sospecha de cáncer de mama.

Diagnóstico confirmado o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes. Hiperplasia endometrial no tratada. Antecedentes de desórdenes tromboembólicos. Enfermedad tromboembólica reciente o activa. Porfiria. Insuficiencia renal severa o aguda. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

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

- Modificación de indicaciones

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 1.0

Nuevas indicaciones
Anticonceptivo hormonal

Nueva dosificación

Jex® se administra en forma diaria en régimen de 28 días sin suspender, la toma de Jex® es continua. Se debe iniciar el tratamiento desde el primer día de la menstruación hasta completar las 24 tabletas activas y continuar con las 4 tabletas de placebo hasta completar 28 días de tratamiento. Tomar preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. La tableta puede tomarse con o sin alimentos. En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar ni disolver con líquido.

Las tabletas deben tomarse de manera continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al acabarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción.

La eficacia de Jex® (Estradiol Hemihidrato o 17 Beta Estradiol 1 mg + Drospirenona 2 mg) puede disminuir en caso de olvido de tabletas, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma de la tableta). En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto la hora en la que se debió haber consumido.

Nuevas contraindicaciones

Jex® está contraindicado en embarazo y lactancia. Antecedentes de tromboflebitis de las venas profundas y trastornos tromboembólicos. Arteriopatías de las coronarias o enfermedad cerebrovascular. Carcinoma mamario conocido o sospechado. Neoplasia estrógeno-dependiente conocida o sospechada. Hemorragia vaginal anormal sin diagnosticar. Perturbación de la función hepática. Antecedente de ictericia idiopática del embarazo. Síndrome de Dubin-Johnson. Trastornos del metabolismo de las grasas. Hipertensión arterial. Diabetes severa con cambios vasculares.

Nuevas precauciones o advertencias

Se recomienda que la paciente se someta a un examen médico y ginecológico completo, incluyendo citología antes de comenzar el tratamiento, y luego un seguimiento regular una

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vez al año. Fumar incrementa el riesgo de efectos adversos cardiovasculares; este riesgo aumenta con la edad, especialmente a partir de los 35 años. Jex® tiene un efecto transitorio inhibitorio sobre la ovulación y no lleva a la esterilidad. Sin embargo, se debe tener presente que, como en otros anticonceptivos hormonales, el ciclo normal ovulatorio puede ser interrumpido hasta por dos o tres meses luego de suspender el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Cambios del patrón del sangrado menstrual (ciclos más cortos, manchado, sangrado irregular), tensión mamaria, dolor abdominal, dismenorrea, náuseas, vomito y cefalea. Otros efectos pueden presentarse con el tratamiento hormonal anticonceptivo en general: Tromboflebitis, trombosis arterial o venosa, fenómenos tromboembólicos, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial y neurorretinitis.

Nuevas interacciones

La administración concomitante de Jex® y Rifampicina, Fenitoína, Primidona, Carbamazepina, Barbitúricos, Pirazolona, antibióticos tipo aminopenicilina, Cloranfenicol, Griseofulvina, Isoniacida, Nitrofurantoína, Sulfonamidas o Tetraciclinas podría reducir el efecto anticonceptivo o provocar sangrado irregular. Productos antidepresivos especialmente Hypericum Perforatum (St' Johns Wort) disminuyen la efectividad de los anticonceptivos en general. Los anticonceptivos hormonales también pueden reducir la eficacia de un tratamiento con anticonvulsivantes, hipotensores, hipnóticos, hipoglicemiantes, anticoagulantes y antidepresivos.

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

3.4.1.2. CARDIOASPIRINA 81 mg TABLETA CUBIERTA ENTERICA CARDIOASPIRINA 100 mg TABLETA CUBIERTA ENTERICA

Expediente : 19959398 / 1983281
Radicado : 20191255134 / 20191255130
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

- Cada tableta con cubierta entérica contiene 81 mg de Ácido Acetilsalicílico

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cada tableta con cubierta entérica contiene 100 mg de Ácido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Indicaciones:

Antiagregante plaquetario.

Contraindicaciones:

Expediente 1983281:

Contraindicaciones

El ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad al ácido 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.

Expediente 19959398:

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Este producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis. El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse. El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica. Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, 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.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 07 basada en CCDS 07 Nov.2019

Nuevas indicaciones:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Antiagregante

Nueva dosificación:

Dosis

Una tableta (100 mg) al día. Salvo otra recomendación médica.

Una tableta (81 mg) al día. Salvo otra recomendación médica.

Posología sugerida o recomendada de acuerdo con la casuística médica para las patologías mencionadas.

- Infarto agudo de miocardio: se administra una dosis inicial de 162 a 325 mg tan pronto como se sospecha el infarto al miocardio. La dosis de mantenimiento de 162 mg a 325 mg diarios se continúa durante 30 días postinfarto. Después de 30 días considerar terapia adicional para la prevención de infarto de miocardio recurrente. La dosis inicial de todas las formulaciones de comprimidos, incluyendo los gastrorresistentes, que se utiliza para esta indicación debe triturarse o masticarse y tragarse para poder lograr una rápida absorción.
- Infarto de miocardio previo: 81 a 325 mg al día.
- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular: 81 a 325 mg al día.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes con AIT: 81 a 325 mg al día.
- En pacientes con angina de pecho estable e inestable: 81 a 325 mg al día.
- Prevención de tromboembolismo después de intervención o cirugía vascular: 81 a 325 mg al día.
- Profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: 81 a 200 mg al día ó 300 a 325 mg en días alternos.
- Reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio: 81 a 100 mg al día ó 300 a 325 mg en días alterno

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y Precauciones de Uso: Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Éste producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

Se debe tener precaución en pacientes con cuadros de alergias (p. ej., por reacciones cutáneas, picazón, entre otras), asma, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

El metamizol y algunos AINES como el ibuprofeno y naproxeno pueden atenuar el efecto inhibidor del ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria. Se debe aconsejar a los pacientes para que informen a su médico si están tomando ácido acetilsalicílico y planean tomar metamizol o AINES.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente Nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños

Nuevas interacciones:

Interacciones

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia: existe un incremento del riesgo de hemorragia debido al efecto potencialmente aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia debe realizarse con precaución.

Nicorandil: en pacientes en tratamiento concomitante con nicorandil y AINEs incluyendo el ácido 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 y AINES: La administración concurrente (el mismo día) de metamizol y algunos AINES, tales como el ibuprofeno y naproxeno, pueden atenuar la inhibición plaquetaria irreversible inducida por el ácido acetilsalicílico. La relevancia clínica de estas interacciones no se conoce. El tratamiento con metamizol y ciertos AINES, tales como el ibuprofeno o naproxeno en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado puede limitar la protección

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cardiovascular del ácido acetilsalicílico.

Acetazolamida: se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente salicilatos con acetazolamida debido al aumento de riesgo de acidosis metabólica.

Levotiroxina: los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a los transportadores de proteínas y de este modo dar lugar a un incremento inicial transitorio de hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas. Los niveles de hormona tiroidea se deben monitorizar.

Vacuna de la varicela: se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Han ocurrido casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela.

Tenofovir: la administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir y AINES puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Corticoides: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

Diuréticos: los AINES pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

Anticoagulantes orales: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR.

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: los AINES y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (Beta-bloqueadores): el tratamiento con AINES puede disminuir el efecto antihipertensivo de los Beta-bloqueadores debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina: los AINES pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Alcohol: El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto, en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio: se ha demostrado que los AINES disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINES. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato: los AINES disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINES en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINES en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.4.1.3. SULBUTIAMINA 20 mg

Expediente : 20029033
Radicado : 20191257161
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Laboratorios Ecar S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Sulbutiamina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias de tiamina asociados a estados neurológicos.
Síndrome de fatiga crónica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad alguno de sus componentes. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento

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

- Modificación de indicaciones

Nuevas indicaciones

Tratamiento de las deficiencias de tiamina asociados a estados neurológicos

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

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 DARZALEX 20 mg/ mL

Expediente : 20101895

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Radicado : 20191080090 / 20191214470
Fecha : 31/10/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Contraindicación

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

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%).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de IRRS antes del tratamiento con Darzalex. Interrumpa la infusión de Darzalex para las IRRS de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las IRRS según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión.

Para la prevención de las IRRS demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones. Adicionalmente, considere el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con Darzalex en el caso de IRRS que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (RBCs) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de coombs. La prueba indirecta positiva de coombs mediada por daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los RBCs puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de RH sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012144 emitido mediante Acta No. 12 de 2019, numeral 3.4.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20191214470
- Información para prescribir Versión Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20191214470

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Información clínica

Indicaciones

Darzalex™ está indicado:

- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y administración

Vía intravenosa

Darzalex™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida, pomalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida o pomalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4):

Tabla 1: Esquema de dosificación de Darzalex™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con Darzalex™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Esquema de dosificación de Darzalex™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación de ciclos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con Darzalex™.

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4):

Tabla 3: Esquema de dosificación para Darzalex™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^{1a} La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con Darzalex™, ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de Darzalex™, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Darzalex™. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica. Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con Darzalex™, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI's a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de Darzalex™:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)
Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de Darzalex™. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de Darzalex™ (ver sección Estudios clínicos).

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de Darzalex™ y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de Darzalex™ cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de Darzalex™ (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de Darzalex™.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de Darzalex™, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión.

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRIs importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de Darzalex™ no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se observaron diferencias generales en la seguridad o en la efectividad entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

No se consideran necesarios ajustes en las dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

DarzalexTM es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración.

Después de la dilución, la infusión de DarzalexTM se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 4 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4: Velocidad de infusión para la administración de Darzalex™ (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con Darzalex™.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de Darzalex™ y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de Darzalex™ como se describe a continuación.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 4).
- Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 4). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar Darzalex™ de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con Darzalex™

Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ (16 mg/kg) en 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron Darzalex™ en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron Darzalex™ como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a < 1% para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 5. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico^b	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiperglucemia	14	6	1	8	3	1

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea^f	32	3	<1	20	1	0
Tos^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones a la infusión* a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis del laboratorio hematológico fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 6: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio fase 3 controlado con activo (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 7: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0
---------------------------	----	---	-----	---	---	---

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 8: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DarzalexTM durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd



Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

1

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



² Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 10: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a DarzalexTM para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVD) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVD frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 11: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Dvd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardiacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

³ Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

⁴ ^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la **sección** Reacciones a la infusión a continuación

⁵ ^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de Dvd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de Dvd en comparación con el

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la **siguiente** tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 12: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 13 reflejan la exposición a Darzalex™ y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 13: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardiacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

⁶ Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

⁷ ^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación

⁸ ^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 14: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con Darzalex™ a 16 mg/kg. La mediana de duración del tratamiento con Darzalex™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con Darzalex™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 15: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de Darzalex™

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores Nasofaringitis Neumonía **	Muy Común	17	1*
			12	0
			10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Muy Común	25	17*
			22	12
			20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea Estreñimiento	Muy Común	21	0
			15	0
			14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas $\geq 5\%$), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de Darzalex™, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con terapia combinada con Darzalex™, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, DPd: 28%).

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%).

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones (1-4%) e infecciones fatales fueron poco frecuentes y equilibradas entre los regímenes conteniendo Darzalex™ y los grupos de control activo. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con Darzalex™ se incluyeron en la Tabla 16. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ a $<1/10$
Poco común	$\geq 1/1000$ a $<1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ a $<1/1000$
Muy raro	$<1/10000$, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 16, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 16: Reacciones adversas post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Reacción adversa	
Trastornos del sistema inmune	
Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones	

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reactivación del virus de la hepatitis B

Raro

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de Darzalex™ sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)
Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotritol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación
Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos de la comisión revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2.2. TREMFYA

Expediente : 20123370

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20191250162
Fecha : 16/12/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada mL contiene 100 mg de Guselkumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes infecciones activas clínicamente importantes (p. Ej., tuberculosis activa)

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Tremfya™ puede aumentar el riesgo de infección. En ensayos clínicos ocurrieron infecciones en 23% de los sujetos del grupo Tremfya™ versus 21% de los sujetos en el grupo placebo durante 16 semanas de tratamiento. La tasa de infecciones serias para el grupo Tremfya™ y el grupo placebo fue $\leq 0.2\%$. El tratamiento con Tremfya™ no se debe iniciar en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Instruir a los pacientes tratados con Tremfya™ para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o seria o no está respondiendo a la terapia estándar, monitoree cercanamente al paciente y suspenda Tremfya™ hasta que la infección remita.

Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

En estudios clínicos, los sujetos con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados simultáneamente con Tremfya™ y profilaxis apropiada de la TB no desarrollaron TB. Evalúe los pacientes para infección de TB antes de iniciar el tratamiento con Tremfya™. Inicie el tratamiento de la TB latente antes de administrar Tremfya™. Los pacientes que reciben Tremfya™ deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





y después del tratamiento. No administre Tremfya™ a pacientes con infección de TB activa. Considere la terapia antituberculosa antes de iniciar Tremfya™ en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con Tremfya™, considere la posibilidad de completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con los lineamientos de inmunización actuales.

Evite el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con Tremfya™. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivadas

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 11 Septiembre 2019
- Información para Prescribir versión CCDS 11 Septiembre 2019

Nuevas indicaciones:

Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas de moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Tratamiento de artritis psoriásica activa en pacientes adultos.

Nueva dosificación:

Dosificación y Administración

Dosis - Adultos (≥ 18 años)

TREMFYA® se administra por inyección subcutánea.

Psoriasis en placas

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de TREMFYA® es 100 mg administrados en inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas.

Artritis psoriásica

TREMFYA® debe administrarse utilizando un régimen de dosificación de:

- 100 mg en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas, o
- 100 mg en la semana 0 y posteriormente cada 4 semanas.

TREMFYA® puede administrarse solo o en combinación con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional (csDMARD, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, metotrexato).

Consideraciones generales para la administración

TREMFYA® está diseñado para utilizarse bajo la guía y supervisión de un médico. TREMFYA® puede ser administrado por un profesional de la salud o un paciente puede autoinyectarse después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea.

Las instrucciones completas para la administración de TREMFYA® se indican en la sección “Instrucciones de uso, manipulación y eliminación”. Se debe inyectar la cantidad total de TREMFYA® de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la presente información para prescribir.

Cambio a partir de otros productos biológicos a TREMFYA®

Se ha demostrado que TREMFYA® es seguro y efectivo en pacientes con psoriasis en placas con una respuesta inadecuada a ustekinumab o adalimumab. Al cambiar al tratamiento con TREMFYA® a los pacientes con psoriasis, administrar TREMFYA® en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas.

Poblaciones especiales

Pediatría (< 18 años de edad)

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de TREMFYA® en pacientes pediátricos; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación.

Ancianos (≥ 65 años de edad)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 3940 pacientes con psoriasis en placas y artritis psoriásica expuestos a TREMFYA® en ensayos clínicos de fase 2 y fase 3, un total de 239 pacientes tenían ≥ 65 años y 19 pacientes tenían ≥ 75 años. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la efectividad entre pacientes ancianos y jóvenes que recibieron TREMFYA® en los estudios clínicos. Sin embargo, el número de pacientes ≥ 65 años no fue suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de TREMFYA® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos de TREMFYA® en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones

Infecciones

TREMFYA® puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento con TREMFYA® no se debe iniciar en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Se han observado infecciones en ensayos clínicos en psoriasis en placas (23% frente al 21% para el placebo; $\leq 0.2\%$ de infecciones graves en ambos grupos) y artritis psoriásica (21% en el grupo de TREMFYA® y en el grupo de placebo; $\leq 0.8\%$ de infecciones graves en ambos grupos).

Instruir a los pacientes tratados con TREMFYA® para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o seria o no está respondiendo a la terapia estándar, monitorear cercanamente al paciente y discontinuar TREMFYA® hasta que la infección remita.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

En estudios clínicos, los sujetos con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitantemente con TREMFYA® y profilaxis apropiada contra la TB no desarrollaron TB. Evaluar a los pacientes para detectar infección por TB antes de iniciar el tratamiento con TREMFYA®. Iniciar el tratamiento de la TB latente antes de administrar TREMFYA®. Los pacientes que reciben TREMFYA® deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. No administrar TREMFYA® a pacientes con infección por TB activa. Considerar la terapia antituberculosa antes de iniciar TREMFYA® en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con TREMFYA®, considerar completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con las guías actuales de inmunización. Evitar el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con TREMFYA®. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivadas.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves en la fase posterior a la comercialización. Algunos casos se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe discontinuar de inmediato la administración de TREMFYA® y se debe instaurar la terapia adecuada.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que razonablemente se consideraron asociados causalmente con el uso de TREMFYA® en base a la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre el evento adverso. Una relación causal con guselkumab no se puede establecer de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y artritis psoriásica

El perfil de seguridad de TREMFYA® se basa en los datos de los estudios de fase 2 (PSO2001, PSA2001) y fase 3 (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ORION, ECLIPSE, DISCOVER 1, DISCOVER 2) en 3940 sujetos, incluyendo 2711 con psoriasis en placas y

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1229 sujetos con artritis psoriásica. La duración de la exposición a TREMFYA® se presenta en la tabla 1.

Tabla 1: Exposición a largo plazo a TREMFYA® en los estudios de fase 2 y fase 3

Duración de la exposición	Número de sujetos
≥ 1 año	2843 ^a
≥ 2 años	1516 ^b
≥ 3 años	692 ^b

^a Estudios de psoriasis en placas y artritis psoriásica

^b Estudios de psoriasis en placas

Reacciones adversas

Las reacciones adversas a TREMFYA® se presentan en la tabla 2. La frecuencia de las reacciones adversas se basó en las que ocurrieron durante los períodos controlados con placebo de los estudios en psoriasis (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) y artritis psoriásica (DISCOVER 1 y DISCOVER 2). En general, el perfil de seguridad fue generalmente similar entre las dosis y las indicaciones. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan dentro del sistema de clasificación de órganos designados en orden de frecuencia decreciente, utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100; <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1000; <1/100)
Raras	(≥1/10000; <1/1000)

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	Muy frecuente: infecciones en el tracto respiratorio Poco frecuente: infecciones por herpes simple, infecciones por tiña, gastroenteritis
Investigaciones	Frecuente: transaminasas incrementadas Poco frecuente: disminución del recuento de neutrófilos
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente: dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente: artralgia
Trastornos generales y condiciones en el	Frecuente: eritema en el lugar de la inyección

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lugar de la administración

Poco frecuente: dolor en el lugar de la inyección

Gastroenteritis

En VOYAGE 1 y VOYAGE 2, durante el período controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo tratado con TREMFYA® (1.1%) que en el grupo del placebo (0.7%). Los eventos adversos de gastroenteritis no fueron graves y no conllevaron a la discontinuación de TREMFYA® hasta la semana 48.

Reacciones en el lugar de la inyección

En VOYAGE 1 y VOYAGE 2 hasta la semana 48, el 0.7% de las inyecciones de TREMFYA® y el 0.3% de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de la inyección. Los eventos adversos de eritema en el lugar de la inyección y dolor en el lugar de la inyección fueron todos de intensidad leve a moderada, ninguno fue grave y ninguno conllevó a la discontinuación de TREMFYA®.

Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes	≥	1/10
Frecuentes	≥	1/100 y <1/10
Poco frecuentes	≥	1/1000 y <1/100
Raras	≥	1/10000 y <1/1000
Muy raro	<	1/10000, incluyendo los reportes aislados
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles	

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con guselkumab

Sistema de clasificación de Órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia estimada a partir de estudios clínicos con TREMFYA®
Trastornos del sistema inmune	

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente

Nuevas interacciones:

Interacciones

Interacciones con sustratos del CYP450

Aunque la actividad de las enzimas del CYP450 puede estar alteradas por el aumento de los niveles de ciertas citocinas (por ejemplo, IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , interferón) durante la inflamación crónica, un estudio in vitro utilizando hepatocitos humanos demostró que la IL-23 no alteró la expresión o la actividad de las enzimas múltiples del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4).

En un estudio en fase 1 de sujetos con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{inf}) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no fueron clínicamente relevantes (ver sección Propiedades farmacocinéticas), lo que indica que son improbables las interacciones farmacológicas entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario ajustar de dosis cuando se coadministra guselkumab y los sustratos del CYP450.

Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

No se debe administrar vacunas vivas mientras que un paciente es sometido a la terapia con TREMFYA[®].

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

3.4.2.3. TOUJEO

Expediente : 20082633
Radicado : 20191255003
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL de solución para inyección contiene 10.91 mg de Insulina Glargina equivalente a 300 U de Insulina Glargina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos

Contraindicaciones:

No debe usarse en pacientes con hipersensibilidad a insulina glargina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

General:

La terapia de insulina por lo general necesita de habilidades adecuadas de autocontrol de la diabetes, lo que incluye el monitoreo de la glucosa, una técnica adecuada de inyección y manejo de la hipo e hiperglucemia. Los pacientes deben ser instruidos sobre estos procedimientos de autocontrol. Además, los pacientes deben ser instruidos sobre cómo manejar situaciones especiales, como la administración de una dosis inadecuada de insulina o su omisión, la administración inadvertida de una dosis aumentada de insulina, ingesta alimentaria inadecuada o la omisión de comidas. El grado en el cual el paciente se involucra en el control de su diabetes es variable y generalmente es determinado por el médico.

El tratamiento con insulina requiere una atención constante a la posibilidad de hiper o hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer qué pasos seguir si ocurre o se sospecha hiperglucemia o hipoglucemia y deben saber cuándo informárselo al médico. En caso de un control insuficiente de la glucosa o de una tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, se deberá revisar el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, los lugares de inyección y las técnicas adecuadas de inyección, el manejo de los dispositivos de inyección y el resto de los factores relevantes antes de considerar el ajuste de la dosis.

hipoglucemia:

El momento del caso de hipoglucemia depende de los perfiles de acción de los productos de insulina usados y, por lo tanto, puede alterarse al cambiarse los regímenes de tratamiento.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con todos los productos de insulina, debe prestarse una atención particular, y es aconsejable reforzar el monitoreo de la glucemia, en el caso de pacientes cuyas secuelas derivadas de episodios hipoglucémicos podrían ser de una relevancia clínica destacada. Un ejemplo de esto pueden ser pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que riegan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no se tratan con fotocoagulación (riesgo de amaurosis temporal tras la hipoglucemia).

No obstante, bajo ciertas condiciones, al igual que para todos los productos de insulina, pueden cambiar los síntomas de aviso de la hipoglucemia, ser menos marcados o estar ausentes, por ejemplo:

- Sí mejora notablemente el control glucémico
- Si la hipoglucemia se está desarrollando gradualmente
- En pacientes de edad avanzada
- Cuando está presente una neuropatía autónoma
- En pacientes con antecedentes de larga data de diabetes
- En pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica
- En pacientes que reciben un tratamiento concomitante con otros fármacos específicos (consulte la sección interacciones).

Tales situaciones pueden llevar a una hipoglucemia grave (y, posiblemente, a la pérdida de la consciencia) antes de que el paciente se dé cuenta de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de Toujeo® por vía subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glicosilada, se debe considerar la posibilidad de episodios de hipoglucemia recurrentes y no reconocidos (especialmente nocturnos).

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, son esenciales el cumplimiento del paciente con la posología y régimen dietético, la administración correcta de la insulina y la atención a los síntomas de hipoglucemia.

La presencia de factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia necesita en particular de un monitoreo estrecho y puede necesitar de ajustes de dosis. Entre estos factores están:

- Cambio en el área de inyección

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aumento de la sensibilidad de insulina (por ejemplo, al eliminar factores de estrés)
- Ejercicio físico aumentado, prolongado o inusual
- Enfermedad intercurrente (por ejemplo, vómito, diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Consumo de alcohol
- Algunas enfermedades endocrinas no compensadas
- Tratamiento concomitante con algunos medicamentos

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Usualmente la hipoglucemia puede corregirse mediante la ingesta inmediata de glucosa. Para que esta acción correctiva inicial pueda tomarse inmediatamente, los pacientes deben llevar consigo como mínimo 20 gramos de carbohidratos todo el tiempo.

Enfermedad inter-recurrente

La enfermedad inter-recurrente necesita de un monitoreo metabólico reforzado. En muchos casos, se indican las pruebas de orina para cetonas y, a menudo, es necesario ajustar la dosis de insulina. Muchas veces disminuye la necesidad de insulina. En los pacientes con diabetes tipo 1, se debe mantener el suministro de carbohidratos incluso si los pacientes solo pueden ingerir poca o ninguna comida o está vomitando, etc.; en los pacientes con diabetes tipo 1, nunca debe retirarse la insulina por completo.

prevención de errores de administración

Siempre debe verificarse la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar errores de administración entre Toujeo® y otras insulinas. Se han notificado errores de administración en los cuales se han administrado accidentalmente otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en vez de insulinas de acción prolongada.

Para evitar errores de posología y sobredosis potenciales, también se les debe orientar a los pacientes que nunca usen una jeringa para retirar Toujeo® de la pluma precargada solostar hacia una jeringa.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se les debe orientar a los pacientes que no reutilicen agujas. Antes de cada inyección debe colocarse una nueva aguja estéril. La reutilización de agujas aumenta el riesgo del bloqueo de la aguja, lo que puede causar la administración de una dosis inferior o superior. En caso de agujas bloqueadas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las instrucciones de uso de Toujeo® solostar.

Al igual que con todas las plumas de insulina, los pacientes tienen que verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes ciegos o deficientes visuales deben recibir instrucciones para obtener ayuda o asistencia de otra persona con buena visión y que haya sido entrenada en el uso del dispositivo de insulina

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDSV4_17.12.2018
- Información para Prescribir versión CCDSV4_17.12.2018

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la Diabetes Mellitus en niños ≥ 6 años de edad, adolescentes y adultos

Nuevas dosificación:

Poblaciones Especiales

Niños

Toujeo® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de los 6 años. Al cambiar de insulina basal a Toujeo®, la reducción de la dosis de insulina basal y en bolo debe considerarse de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

La seguridad y eficacia de TOUJEO® no se han establecido en pacientes pediátricos (menores de 6 años de edad).

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas se han observado durante estudios clínicos realizados con TOUJEO® y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 U/ml.

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponde:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- Hipoglucemia

La hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia de insulina, puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación con la necesidad de insulina.

Al igual que con todas las insulinas, los ataques hipoglucémicos graves, especialmente si son recurrentes, pueden llevar a daño neurológico grave. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser una amenaza a la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, mientras mayor y más rápida es la disminución de la glucemia, es más destacable el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Para la incidencia de hipoglucemia en ensayos clínicos, consulte la tabla en la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos.

- Ojos

Un cambio acentuado del control glucémico puede provocar trastornos visuales temporales, debido a la alteración temporal de la turgencia e índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. No obstante, al igual que para todos los regímenes de insulina, la intensificación de la terapia de insulina con mejora abrupta del control glucémico puede estar asociada con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no son tratados con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden llevar a amaurosis temporal.

Consulte la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos para información adicional sobre los resultados del estudio de retinopatía.

- Lipodistrofia

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con cualquier otra terapia de insulina, puede ocurrir lipodistrofia en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de insulina. En los estudios clínicos, con regímenes que incluían insulina glargina, se observó lipohipertrofia en del 1 al 2% de los pacientes, mientras que lipoatrofia fue poco frecuente. La rotación continua del lugar de la inyección en un área dada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- Reacciones alérgicas

Reacciones alérgicas en el lugar de la inyección

Al igual que con cualquier terapia de insulina, estas reacciones incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. En los estudios clínicos de TOUJEO® en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección en general fue similar en los pacientes tratados con TOUJEO® (2,5%) y en los pacientes tratados con LANTUS® (2,8%). La mayoría de las reacciones menores a la insulina se resuelven habitualmente de unos pocos días hasta unas pocas semanas.

Alergia sistémica

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son raras. Tales reacciones a la insulina (incluida la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, asociarse con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo e hipotensión y choque anafiláctico y pueden constituir una amenaza a la vida.

- Otras reacciones

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos antiinsulina. En estudios clínicos comparando TOUJEO® y LANTUS®, se observaron frecuencias semejantes de anticuerpos antiinsulina en ambos grupos de tratamiento. Al igual que con todas las insulinas, en casos raros, la presencia de tales anticuerpos antiinsulina puede hacer necesario el ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

La insulina, en algunos casos raros, puede causar retención de sodio y edema, en particular si el control metabólico anteriormente insuficiente se mejora mediante una terapia de insulina intensificada.

- Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Toujeo® se ha demostrado en un estudio clínico en pacientes pediátricos ≥ 6 años y adolescentes < 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con respecto a la experiencia en la población general con diabetes.

Acta No. 04 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.4.2.4. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20181210474 / 20191078301 / 20191249238
Fecha : 13/12/2019
Interesado : MSD

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o ten, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o ten, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC.

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019054430, en el sentido de revocar en su totalidad la Resolución No. 2019054430 del 02 de Diciembre de 2019 y en su lugar, resuelva por medio de Acto Administrativo lo siguiente:

- Aprobar la modificación de ampliación de indicaciones, incluyendo, además de las ya aprobadas, la siguiente información:
“Melanoma:
Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.”
- Aprobar el inserto e información para prescribir versión 102018
- Aprobar la actualización de Dosificación y Reacciones Adversas

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

3.4.2.5. DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069
Radicado : 20191255055
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada jeringa pre-llenada por 2 mL contiene 300 mg de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Dupixent® (dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupixent.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda Dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Diciembre 2019
- Información para Prescribir Versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Diciembre 2019

Nuevas indicaciones:

Dupixent® está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatitis atópica

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma

Dupixent® está indicado en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores, como tratamiento complementario de mantenimiento para asma moderada a severa con inflamación tipo 2 caracterizada por un aumento de los eosinófilos en sangre y / o un aumento de FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico).

Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para mejorar la función pulmonar.

Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para reducir el uso de esteroides orales y mejorar la función pulmonar en pacientes con asma dependiente de esteroides.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Dupixent® está indicado como tratamiento de mantenimiento adyuvante en pacientes adultos con rinosinusitis crónica grave con poliposis nasal (RSCcPN), controlada de manera inadecuada.

Dupixent® está indicado para reducir la necesidad de cirugía y el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes adultos con RSCcPN grave, controlada de manera inadecuada.

Dupixent® está indicado como tratamiento de mantenimiento adyuvante del asma comórbida en pacientes adultos con RSCcPN grave, controlada de manera inadecuada.

Nueva dosificación:

Posología y administración

General

Vía de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes

La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis subsiguientes (cada 2 semanas)
Menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:

Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidas de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a severa comórbida, o adultos con RSCcPN grave comórbida para lo cual Dupixent® está indicado

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg, seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica.

Asma

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con asma.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con RSCcPN menores de 18 años de edad no se han establecido.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes de 12 años y mayores con asma ni en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg.)

Administración

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en el programa de desarrollo de dermatitis atópica, luego de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Conjuntivitis

La conjuntivitis se produjo con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. En pacientes con RSCcPN la frecuencia de conjuntivitis fue baja, aunque la frecuencia en el grupo Dupixent® fue mayor que en el grupo placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma, así como en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas o RSCcPN que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis Atópica

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana ^s	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy rara $< 0,01\%$; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacteriana (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (15,9%)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo. La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥ 10 %; frecuente ≥ 1 y ≤ 10 %; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1,1 %)

Tabla 5. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de asma

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuente Frecuente Frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%) Edema en el sitio de inyección (4,8%) Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52).

El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 2,0 % del grupo de Dupixent® 300 mg C2S y 4,6 % del grupo de placebo.

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® y con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparador en SINUS-24 y SINUS-52.

Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 1 % del grupo de Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayor que el placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

Reacción adversa	SINUS-24 y SINUS-52	
	Dupixent® 300 mg Q2W N = 440 n (%)	Placebo N = 282 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	20 (4,5 %)	6 (2,1 %)
Conjuntivitis	6 (1,4 %)	0 (0 %)

^a Entre las reacciones en el lugar de la inyección se incluyen reacciones en el lugar de la inyección e hinchazón

El perfil de seguridad de Dupixent® hasta la semana 52 fue generalmente congruente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Tabla 7. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de la RSCcPN

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (1,4 %)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Frecuente	Reacción en el lugar de inyección (3,4 %) Hinchazón en el lugar de inyección (1,4 %)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent en el programa de desarrollo del asma.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio.

La incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en < 2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones con Dupixent® en comparación con placebo en el grupo de seguridad de los estudios clínicos de RSCcPN. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se informaron infecciones graves en 0,7 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,6 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg dos veces por semana y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg dos veces por semana, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

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

3.4.2.6. STELARA® 45 mg/0.5 mL

Expediente : 20009810
Radicado : 20191251930
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada ampolla contiene 45 mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- En pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a, otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia y en menores de 18 años.

Infecciones

- Stelara® es un inmunosupresor selectivo y puede aumentar potencialmente el riesgo de infecciones y de infecciones reactivas latentes.
- En estudios clínicos se han observado infecciones bacteriales, micóticas y virales graves en pacientes que reciben Stelara®.
- Stelara® no debe administrarse en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución con el uso de Stelara® en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antes de iniciar el tratamiento con Stelara®, se debe evaluar a los pacientes en caso de tuberculosis. No se debe administrar Stelara® en pacientes con tuberculosis activa. Antes de administrar Stelara®, se debe iniciar el tratamiento contra la infección latente de tuberculosis. Asimismo, se debe considerar el tratamiento contra la tuberculosis antes de Stelara® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuyo curso de tratamiento adecuado no pueda ser confirmado. Se debe monitorear de cerca de los pacientes que reciben Stelara® en caso de signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.
- Se debe indicar a los pacientes que, en caso de signos o síntomas que sugieran la presencia de una infección, acudan al médico. Si un paciente presenta una infección seria, se le debe monitorear de cerca y se no se debe administrar Stelara® hasta que ceda la infección.
- Malignidades reacciones de hipersensibilidad inmunizaciones inmunosupresión poblaciones especiales: uso geriátrico insuficiencia hepática insuficiencia renal. Advertencia: en pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 03 JUNIO 2019
- Información para prescribir Versión CCDS 03 JUNIO 2019

Nuevas indicaciones:

- En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Nueva posología:

Posología y administración

Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea.

La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis:

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica		
Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Frasco
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, frasco
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, frasco

* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg). El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un frasco de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis < 60 kg ³		
Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideración general para la administración

Administración subcutánea

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación.

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 340 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 65 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección

Neoplasias malignas

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA®.

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica.

Inmunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica) con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3	
Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común (≥ 1/10)

Común (frecuente) (≥ 1/100, <1/10)

Poco común (poco frecuente) (≥ 1/1000, <1/100)

Rara (≥1/10000, <1/1000)

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínico

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis

Acta No. 04 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo todos de los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los periodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa.

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.

Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$:

Muy rara: $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

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

3.4.2.7. TECENTRIQ®

Expediente : 20145962
Radicado : 20191257189
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial de 20 mL contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.

Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

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

Advertencias y precauciones:

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

Neumonitis inmunomediada

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

Hepatitis inmunomediada

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

El tratamiento con Tecentriq se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente. Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de ≥ 4 deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides I.V. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado.

Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Pueden recibir Tecentriq los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq y se instaurará tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq y se iniciará tratamiento con un fármaco antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas y haya mejorado la función tiroidea. En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona I.V. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas, si se ha reducido la dosis de corticosteroides hasta ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente y si el paciente se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo).

Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas >250 - 500 mg/dl), se suspenderá la administración de Tecentriq. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

Meningoencefalitis inmunomediada.

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía I.V. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes.

Neuropatías inmunomediadas:

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado ≥ 3 (> 2 veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía I.V. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si las concentraciones séricas de amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

Toxicidad embriofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal. Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación

Nuevas indicaciones:

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico

Nueva dosificación:

TECENTRIQ® se administrará en infusión intravenosa (I.V.) bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

La sustitución por cualquiera otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión I.V. cada 3 semanas. La dosis inicial de TECENTRIQ® debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con TECENTRIQ® hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable

Solicitamos atentamente la modificación del registro sanitario en el sentido de incluir una nueva presentación, indicación y posología:

TECENTRIQ® vial monodosis con 20 ml a una concentración de 60 mg/ml. Concentrado para solución para infusión. Cada vial Contiene un total de 840 mg de atezolizumab"

TECENTRIQ® en combinación con nab-paclitaxel:

La dosis recomendada de TECENTRIQ® es de 840 mg administrados mediante infusión I.V., seguidos de 100 mg/m² de nab-paclitaxel. En cada ciclo de 28 días, TECENTRIQ® se administra los días 1 y 15, y el nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15.

Los pacientes que reciben el mayor beneficio clínico son los pacientes que tienen el estatus

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de PD-L1 positivo, los datos del estudio clínico IMpassion130 para el subgrupo PD-L1 positivo fueron validados con la prueba de inmunohistoquímica realizada en la plataforma Ventana con el clon SP142 (1), ésta prueba cuenta con registro sanitario en Colombia (INVIMA 2017RD-0004503).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2.8. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20191256110
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para rcc

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 102019 A
- Información para Prescribir Versión 102019A

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), no escamoso metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, como agente único o en combinación con quimioterapia con platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico.

Nueva dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Cáncer Esofágico

Seleccione los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de la expresión positiva de PD L1 en:

- NSCLC avanzado o metastásico.
- Cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas***

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ 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 Grados 0- 1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Nuevas precauciones o advertencias:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con KEYTRUDA se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportado hasta 90 días después de la última dosis

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
Reacción Adversa	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis†	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)



	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ 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)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU) las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de células renales

Terapia de combinación con axitinib

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

7.2 Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.
Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.
Trastornos del sistema inmunitario: linfohistiocitosis hemofagocítica

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacciones

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con KEYTRUDA. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2.9. COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20191257247
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti tnf alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDS, por su sigla en inglés).

-Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS, por su sigla en inglés)

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar Cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedentes de los ensayos clínicos. Aun así, Cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- Enfermedad de Crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir Cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de Cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de Crohn activa que reciben Cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de Cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx®.

Los pacientes tratados con Cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión NPI del 23 Sep 2019
- Declaración Sucinta NSS v2.4 del 23 Sep 2019

Nuevas indicaciones:

Indicaciones

Psoriasis en placas

Cosentyx está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos

Artritis psoriásica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/ EspAax con daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)/ EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación.

Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología

Psoriasis en placas

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Polvo para solución inyectable

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. Antes de administrarlo, es necesario disolver el polvo para reconstituir la solución.

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enseñar a los pacientes a inyectarse la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
	n (%)	n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente

1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas.

2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.

1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas.
2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones

Candidiasis mucocutánea

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumálicos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumálicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Nuevas interacciones:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial sin que se observaran interacciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. OMNITROPE SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg / 1,5ml

Expediente : 20062121
Radicado : 20191177760 / 20193011462
Fecha : 12/09/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Somatropina Recombinante

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Lactantes, niños y adolescentes:

Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH).

Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.

Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) $< -2,5$ y SDS < -1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS < 0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más. El síndrome de Prader – Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser conformado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos:

Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento. Se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento. En los pacientes con un comienzo de deficiencia GH aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal), se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de IGI-I (SDS < -2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes. La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral, debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de iniciar el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con hepáfisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismos múltiples por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones: solo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilice Omnitrope® después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el cartón después de cad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. O conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). O no congelar. O conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. O después de la administración de la primera inyección, el cartucho debe permanecer en el inyector de pluma y debe conservarse en una nevera, a una temperatura de 2 a 8 °C, y solo debe usarse durante un máximo de 28 días.

No usar Omnitrope® si se observa que la solución está turbia. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Advertencias: sensibilidad a la insulina. Omnitrope® puede inducir un estado de resistencia a la insulina, y en algunos pacientes hiperglucemia. Por consiguiente, los pacientes deben ser observados para evidencias de intolerancia a la glucosa. En casos raros, se pueden cumplir los criterios de diagnóstico para diabetes mellitus de tipo II como resultado de la terapia de somatropina, pero los factores de riesgo como la obesidad (incluyendo pacientes obesos PWS), historia clínica de la familia, tratamiento con esteroides, o deterioro preexistente de la tolerancia a la glucosa han estado presentes en la mayoría de los casos donde se presentó esta situación. En pacientes con diabetes mellitus ya manifestada, la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Hipertensión intracraneal benigna en caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneal benigna y, si es apropiado, el tratamiento con la hormona de crecimiento debe ser discontinuado. En el momento actual, las evidencias son insuficientes para hacer recomendaciones específicas sobre la continuación del tratamiento de hormonas de crecimiento en pacientes con hipotensión intracraneal resuelta. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que la re-institución de la terapia es frecuentemente posible sin recurrencia de la hipertensión intracraneal. Si se retoma el tratamiento con hormona de crecimiento, se debe proceder al monitoreo cuidadoso de la hipertensión intracraneal. Función tiroidea durante el tratamiento con Omnitrope®, se ha observado una conversión mejorada de T4 a T3 que puede resultar en una reducción en la concentración de T4 sérica y un aumento en la concentración de T3 sérica. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los rangos de referencia para sujetos sanos. Los efectos de Omnitrope® en los niveles de hormona tiroidea pueden tener relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes el hipotiroidismo teóricamente se pueda desarrollar.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En contraste, en pacientes que reciben terapia de remplazo con tiroxina, se puede presentar hipertiroidismo leve. Es, por este motivo, particularmente recomendable hacer pruebas de función tiroidea tras el inicio del tratamiento con Omnitrope® y tras los ajustes de dosis. Según algunos reportes, Omnitrope® reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por aumentar la depuración hepática. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia de remplazo de corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar la terapia de Omnitrope® en la deficiencia de la hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad. En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población general. Los pacientes que presenten cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
Poco común: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Poco comunes: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección\$
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con alteraciones del crecimiento debido al síndrome de Turner

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

No conocidas: Leucemia[†]

Trastornos del metabolismo y la nutrición

No conocidas: Diabetes mellitus tipo 2

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso

No conocidas: Parestesia*, hipertensión intracraneal benigna

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Muy comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculoesquelética*

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

No conocidas: Edema periférico*, reacciones en el lugar de inyección^{\$}

Investigaciones complementarias

No conocidas: Disminución de cortisol en sangre [‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento y remiten en forma espontánea o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionados con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

\$ Se informaron reacciones transitorias en el lugar de inyección.

‡ Se desconoce la significación clínica.

† Informado en niños con déficit de la hormona del crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece similar a la observada en niños sin déficit de la hormona del crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia [†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Reacción en el sitio de inyección^{\$}

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo [‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

^{\$} Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

[‡] Significancia Clínica no conocida.

[†] Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia [†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Poco común: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Reacción en el sitio de inyección^{\$}

No conocidas: Edema periférico*

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo [‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clinicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia [†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Común: Artralgia*, Mialgia*,

No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo [‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Comun: Parestesia*, síndrome del túnel carpal

No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Muy Común: Artralgia*,

Común: Mialgia*, rigidez muscular esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reducción de niveles de cortisol sérico

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi

En la experiencia de post-mercado se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercado. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos promotores de crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de corticotropina (ACTH) deben ajustar cuidadosamente su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar hipoadrenalismo central no detectado previamente o volver inefectiva la dosis baja de reemplazo de glucocorticoides.

En mujeres tratadas con reemplazo estrogénico oral, puede requerirse una dosis más alta de hormona del crecimiento para alcanzar la meta del tratamiento.

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Es posible que las mujeres requieran dosis más altas que los hombres, si bien con el tiempo los hombres muestran una sensibilidad creciente a IGF-I. Esto significa que existe un riesgo que las mujeres, en especial las que reciben terapia estrogénica oral, estén infratratadas, mientras que los hombres estén sobretratados.

Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope® 15 mg/1.5 ml en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® 15 mg/1.5 ml debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto (CDS V 07 02_2018 –Febrero 2018) allegado mediante radicado No. 20191177760

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.2. HERCEPTIN® POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION 150mg

Expediente : 20067211
Radicado : 20191053139 / 20191226913
Fecha : 18/11/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 150mg de Trastuzumab. El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg/ml de Trastuzumab.

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado Para Solución Para Infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- en monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con cmm con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);
- después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado

Herceptin en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA)

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA)

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA.

Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Herceptin se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones pulmonares

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin por vía I.V. después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo, se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares [5, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento (v. 2.6 Reacciones adversas). Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin I.V. o Herceptin S.C. (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas). Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $<50\%$, se suspenderá la administración de Herceptin y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda, pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Herceptin.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin I.V. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de las viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos (ver sección 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Herceptin no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En el marco del uso desde la comercialización, en algunas mujeres embarazadas tratadas con Herceptin se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en ocasiones se tradujo en una hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres en edad de procrear que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin I.V. o Herceptin S.C. y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Herceptin a una embarazada, o si una paciente se queda embarazada mientras recibe Herceptin o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis de Herceptin, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice una vigilancia estrecha. No se sabe si Herceptin afecta a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales.

Lactancia

No se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la inmunoglobulina G (IgG) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Herceptin.

Insuficiencia renal

En un análisis FC poblacional se demostró que la insuficiencia renal no afecta a la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del trastuzumab.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas

La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	<i>Muy frecuente</i>
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
	Infección urinaria	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	<i>Muy frecuente</i>
	Neutropenia	Frecuente
Trastornos del sistema Inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos cardiacos	<i>Disminución de la fracción de eyección</i>	<i>Muy frecuente</i>
	Taquiarritmia supraventricular ¹	Frecuente
	Insuficiencia cardiaca (congestiva) ¹	Frecuente
	Miocardopatía	Frecuente
	Palpitaciones ¹	Frecuente
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy frecuente
	Sofocos	Muy frecuente
	Hipotensión arterial ¹	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
	Disnea ¹	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor bucofaringeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural ¹	Frecuente
	Neumonía	Frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	Sibilancias	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	<i>Pancreatitis</i>	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Exantema	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	<i>Trastorno ungueal</i>	<i>Muy frecuente</i>
	Acné	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Sequedad de la piel	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del	Artralgias	Muy frecuente
	Mialgias	Muy frecuente

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tejido conjuntivo	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas pseudogripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión o la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación de mucosas	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en el lugar de inyección**	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Malestar general	Frecuente
	Toxicidad ungueal	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares	Daño hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	En raras ocasiones
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente

* Reacciones adversas que se identificaron como eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales ensayos clínicos aleatorizados.

** El dolor en el lugar de la inyección se identificó como una reacción adversa en el grupo de administración s.c. en el estudio B022227. Las reacciones adversas se incluyeron en la categoría de órganos y sistemas afectados (SOC) apropiada y se presentan en una sola tabla según la mayor incidencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

+ Indica las reacciones adversas que se han notificado en asociación con un desenlace mortal.

¹ Indica las reacciones adversas notificadas generalmente en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No constan los porcentajes específicos de estas reacciones adversas.

Inmunogenicidad

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del ICMP, el 8,1% (24/296) de las pacientes tratadas con Herceptin I.V. y el 14,9% (44/295) de las tratadas con Herceptin S.C. (vial) desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra el trastuzumab en muestras posteriores al inicio del tratamiento de 2 de 24 pacientes tratados con Herceptin I.V. y de 4 de 44 pacientes tratados con Herceptin S.C. en vial.

No se sabe qué importancia clínica pueden tener estos anticuerpos, aunque no parece que afectaran negativamente a la farmacocinética, la eficacia —determinada por la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap)— o la seguridad —determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA)— de Herceptin I.V. y Herceptin S.C.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) e hipersensibilidad

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI y RRA —escalofríos o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria— tanto con la formulación I.V. como con la S.C. (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de RRI y RRA de todos los grados varió de unos estudios a otros en función de la indicación, de si el trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia, y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado ≥ 3) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo de comparación.

En el CMP, la tasa de RRI y de RRA fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab y del 6-50% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (de grado ≥ 3) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab y del 0,3-5% en el grupo de comparación.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), las tasas de RRI y de RRA fueron comparables y oscilaron entre el 37,2% en el grupo de Herceptin I.V. y el 47,8% en el grupo de Herceptin S.C. Las tasas de RRI y de RRA graves (de grado 3) fueron del 2,0% y 1,7% en los grupos de Herceptin I.V. y Herceptin S.C., respectivamente durante la fase de tratamiento. No se registró ninguna RRI o RRA de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) es una reacción adversa a Herceptin frecuente, que se ha asociado a desenlaces mortales. En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección ventricular.

Cáncer de mama metastásico

Dependiendo de los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos fundamentales en el CMM fue del 9-12% en el grupo de Herceptin más

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paclitaxel y del 1-4 % en el grupo tratado sólo con paclitaxel. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En las pacientes tratadas concomitantemente con Herceptin y una antraciclina más ciclofosfamida se registró la mayor tasa de disfunción cardíaca (27%), que fue significativamente superior a la del grupo tratado sólo con una antraciclina más ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, y del 0% en las que recibieron sólo docetaxel. La mayoría de las pacientes (79%) que desarrollaron una disfunción cardíaca en estos ensayos mejoraron con el tratamiento habitual de la ICC.

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

En tres ensayos clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en las pacientes que recibieron quimioterapia sola y en las tratadas con Herceptin de forma secuencial después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en las pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, se calculó que la tasa de eventos cardíacos en las pacientes tratadas con AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguidas de paclitaxel) + H (trastuzumab) era del 3,2%, frente al 0,8% en las que recibieron AC→P. No se observó ningún aumento de la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento adicional a los 5 años.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI era, respectivamente, del 1,0%, 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4 según los NCI-CTC) a los 5 años fue del 0,6%, 1,9% y 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se dedujo del aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI hasta el 2,3%, frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos de comparación (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras concluir la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de las pacientes del grupo que recibió tratamiento durante 1 año tras una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y de disfunción ventricular izquierda graves tras 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja, en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (Clase III-IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue del 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en el 71,4% de las pacientes tratadas con Herceptin. Se demostró la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática en el 79,5% de las pacientes tratadas con Herceptin.

Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca tuvieron lugar tras concluir el tratamiento con Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico —determinada mediante la FEVI— no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC→PH: el 18,5% de las pacientes del grupo de AC→PH con una disminución de la FEVI reducida de $\geq 10\%$ hasta $< 50\%$. Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5% de las pacientes que sufrieron una ICC sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticas en el último seguimiento, y en el 90,3% de las que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI.

Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante- adyuvante)

En el ensayo fundamental MO16432, se administró Herceptin junto con quimioterapia neoadyuvante que incluía 3 ciclos de doxorubicina (dosis acumulada de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue del 1,7% en el grupo de Herceptin.

En el ensayo fundamental BO22227, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m²); al cabo de 40 meses (mediana del seguimiento), la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0% en el grupo de Herceptin I.V. y del 0,7% en el grupo de Herceptin S.C. En pacientes de menor peso (< 59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de Herceptin S.C. no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, en la preselección, la mediana del valor de la FEVI fue del 64% (intervalo: 48-90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina más cisplatino (FP) y del 65%

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(intervalo: 50-86%) en el grupo tratado con Herceptin I.V. más fluoropirimidina y cisplatino (H + FP).

La mayoría de las disminuciones de la FEVI observadas en el estudio BO18255 fueron asintomáticas, con la excepción de un paciente en el grupo que contenía Herceptin, en el que la disminución de la FEVI coincidió con una insuficiencia cardíaca.

Tabla 2: Resumen del cambio de la FEVI respecto al inicio del estudio (estudio BO18255)

Tabla 3: Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255)

	Fluoropirimidina + cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Total de eventos cardíacos	6%	6%
≥Grado ≥3 según la versión 3.0 de los criterios NCI- CTCAE	*3%	**1%

* 9 pacientes experimentaron 9 eventos.

** 4 pacientes experimentaron 5 episodios.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hemática

Cáncer de mama

La toxicidad hemática es infrecuente tras administrar Herceptin I.V. en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 según la clasificación de la OMS en <1% de las pacientes. Leucopenia No se ha observado ninguna reacción adversa de grado 4 según la clasificación de la OMS. La toxicidad hemática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS aumentó en las pacientes tratadas con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También aumentó la toxicidad hemática en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, en comparación con las que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22%, según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril y septicemia neutropénica también aumentó en las pacientes tratadas con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% en las que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0,4% de las pacientes tratadas con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados respecto al valor inicial, en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer gástrico avanzado

Los eventos adversos de grado ≥ 3 de la clase (SOC) de Trastornos de la sangre y del sistema linfático con una incidencia $\geq 1\%$ que se notificaron con mayor frecuencia se presentan en la siguiente tabla, por tratamiento ensayado.

Tabla 4: Eventos adversos de grado ≥ 3 notificados frecuentemente en la clase (SOC) de trastornos de la sangre y del sistema linfático

	Fluoropirimidina/ cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

El porcentaje total de pacientes que sufrieron un evento adverso de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) clasificado en esta categoría fue del 38% en el grupo de FP y del 40% en el grupo de FP + H.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras administrar Herceptin I.V. en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se asoció a progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

La toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS se observó con menor frecuencia en las pacientes tratadas con Herceptin I.V. y paclitaxel que en las que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó ningún evento adverso de grado 3-4 según la clasificación de la OMS.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La toxicidad renal de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin I.V. en comparación con los del grupo de F + P (3% y 2%, respectivamente).

Eventos adversos de grado ≥ 3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) de la clase de los Trastornos hepatobiliares: La hiperbilirrubinemia fue el único evento adverso notificado, y su incidencia no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin I.V. que en los del grupo de F + P (1% y $<1\%$, respectivamente).

Diarrea

Cáncer de mama

El 27% de las pacientes tratadas con Herceptin I.V. en monoterapia contra la enfermedad metastásica presentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, principalmente de intensidad leve o moderada, en las pacientes tratadas con Herceptin más paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin presentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, presentaron diarrea de cualquier grado 109 pacientes (37%) del grupo de tratamiento que contenía Herceptin y 80 pacientes (28%) en el grupo de comparación. Usando los criterios de intensidad NCI-CTCAE (versión 3.0), el porcentaje de pacientes que sufrieron diarrea de grado ≥ 3 fue del 4% en el grupo de FP y del 9% en el grupo de FP + H.

Infección

En los pacientes tratados con Herceptin, se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica o infecciones relacionadas con el catéter.

Cambio del tratamiento de Herceptin I.V por Herceptin S.C. y viceversa:

En el estudio MO22982 se investigó el cambio de Herceptin I.V. por Herceptin S.C., y viceversa, en pacientes con CMP HER2-positivo, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la infusión de Herceptin I.V. o la inyección de Herceptin S.C. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (en una se utilizó Herceptin S.C. en vial y en la otra Herceptin S.C. en IUSU) usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada 3 semanas: Herceptin I.V. (ciclos 1-4) $\rightarrow$ Herceptin S.C. (ciclos 5-8), o

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Herceptin S.C. (ciclos 1-4) → Herceptin I.V. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente Herceptin I.V. y el 79,7% habían estado expuestos anteriormente a Herceptin I.V. como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMP HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien el cambio de Herceptin I.V. por Herceptin S.C. y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas (<5%) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó ningún evento adverso de grado 4 o 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin S.C. en pacientes con CMP:

En el estudio MO28048, en el que se investigaron la seguridad y la tolerabilidad de Herceptin S.C. como tratamiento adyuvante en pacientes con CMP HER2-positivo que fueron incluidos en una cohorte de tratamiento con Herceptin S.C. en viales (n = 1.868 pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante) o en una cohorte de tratamiento con Herceptin S.C. en IUSU (n = 710 pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante), no se observaron nuevos problemas de seguridad. Los resultados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de Herceptin I.V. y Herceptin S.C. Además, el tratamiento de pacientes con menor peso corporal con una dosis fija de Herceptin S.C. en el tratamiento adyuvante del CMP no se asoció a un riesgo mayor en cuanto a la seguridad, los eventos adversos y los eventos adversos graves, en comparación con los pacientes con peso corporal mayor.

Interacciones:

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos (ver sección 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin I.V. o Herceptin S.C.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación I.V. de Herceptin por la formulación S.C., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas.

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyra (trastuzumab emtansina).

Herceptin I.V., no debe usarse para la administración S.C., sino que se administrará en infusión I.V.

No se debe administrar en inyección I.V. lenta o rápida.

Pauta semanal:

Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada de Herceptin I.V. es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos.

Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada de Herceptin I.V. es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pauta alternativa cada 3 semanas:

Dosis inicial de carga de Herceptin I.V. 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Dosis omitidas

Herceptin I.V.:

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento de Herceptin I.V. posteriores se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. durante más de una semana, se le administrará una nueva dosis de carga de Herceptin I.V. en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento de Herceptin I.V. posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Reducción de la dosis

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir la dosis de quimioterapia o mantener su administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019010996 emitido mediante Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- IPP e Inserto versión CDS 17.0 de Febrero de 2015 allegados mediante radicado No. 20191053139

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 150mg de Trastuzumab. El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg/ml de Trastuzumab.

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado Para Solución Para Infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- en monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con cmm con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);
- después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado

Herceptin en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA)

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA)

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA.

Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Herceptin se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin por vía I.V. después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo, se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares [5, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin I.V. o Herceptin S.C.. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $<50\%$, se suspenderá la administración de Herceptin y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda, pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Herceptin.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin I.V. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m²).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de las viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos (ver sección 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Herceptin no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En el marco del uso desde la comercialización, en algunas mujeres embarazadas tratadas con Herceptin se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en ocasiones se tradujo en una hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres en edad de procrear que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin I.V. o Herceptin S.C. y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Herceptin a una embarazada, o si una paciente se queda embarazada mientras recibe Herceptin o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis de Herceptin, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice una vigilancia estrecha. No se sabe si Herceptin afecta a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales.

Lactancia

No se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la inmunoglobulina G (IgG) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Herceptin.

Insuficiencia renal

En un análisis FC poblacional se demostró que la insuficiencia renal no afecta a la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del trastuzumab.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas

La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	<i>Muy frecuente</i>
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
	Infección urinaria	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	<i>Muy frecuente</i>
	Neutropenia	Frecuente
Trastornos del sistema Inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos cardiacos	<i>Disminución de la fracción de eyección</i>	<i>Muy frecuente</i>
	Taquiarritmia supraventricular ¹	Frecuente
	Insuficiencia cardiaca (congestiva) ¹	Frecuente
	Miocardopatía	Frecuente
	Palpitaciones ¹	Frecuente
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy frecuente
	Sofocos	Muy frecuente
	Hipotensión arterial ¹	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
	Disnea ¹	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor bucofaringeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural ¹	Frecuente
	Neumonía	Frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	Sibilancias	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Pancreatitis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Exantema	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	<i>Trastorno ungueal</i>	<i>Muy frecuente</i>
	Acné	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Sequedad de la piel	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del	Artralgias	Muy frecuente
	Mialgias	Muy frecuente

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tejido conjuntivo	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas pseudogripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión o la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación de mucosas	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en el lugar de inyección**	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Malestar general	Frecuente
	Toxicidad ungueal	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares	Daño hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	En raras ocasiones
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente

* Reacciones adversas que se identificaron como eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales ensayos clínicos aleatorizados.

** El dolor en el lugar de la inyección se identificó como una reacción adversa en el grupo de administración s.c. en el estudio BO22227. Las reacciones adversas se incluyeron en la categoría de órganos y sistemas afectados (SOC) apropiada y se presentan en una sola tabla según la mayor incidencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

+ Indica las reacciones adversas que se han notificado en asociación con un desenlace mortal.

¹ Indica las reacciones adversas notificadas generalmente en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No constan los porcentajes específicos de estas reacciones adversas.

Inmunogenicidad

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del ICMP, el 8,1% (24/296) de las pacientes tratadas con Herceptin I.V. y el 14,9% (44/295) de las tratadas con Herceptin S.C. (vial) desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra el trastuzumab en muestras posteriores al inicio del tratamiento de 2 de 24 pacientes tratados con Herceptin I.V. y de 4 de 44 pacientes tratados con Herceptin S.C. en vial.

No se sabe qué importancia clínica pueden tener estos anticuerpos, aunque no parece que afectaran negativamente a la farmacocinética, la eficacia —determinada por la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap)— o la seguridad —determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA)— de Herceptin I.V. y Herceptin S.C.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) e hipersensibilidad

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI y RRA —escalofríos o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria— tanto con la formulación I.V. como con la S.C. (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de RRI y RRA de todos los grados varió de unos estudios a otros en función de la indicación, de si el trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia, y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado ≥ 3) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo de comparación.

En el CMP, la tasa de RRI y de RRA fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab y del 6-50% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (de grado ≥ 3) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab y del 0,3-5% en el grupo de comparación.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), las tasas de RRI y de RRA fueron comparables y oscilaron entre el 37,2% en el grupo de Herceptin I.V. y el 47,8% en el grupo de Herceptin S.C. Las tasas de RRI y de RRA graves (de grado 3) fueron del 2,0% y 1,7% en los grupos de Herceptin I.V. y Herceptin S.C., respectivamente durante la fase de tratamiento. No se registró ninguna RRI o RRA de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) es una reacción adversa a Herceptin frecuente, que se ha asociado a desenlaces mortales. En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección ventricular.

Cáncer de mama metastásico

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dependiendo de los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos fundamentales en el CMM fue del 9-12% en el grupo de Herceptin más paclitaxel y del 1-4 % en el grupo tratado sólo con paclitaxel. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En las pacientes tratadas concomitantemente con Herceptin y una antraciclina más ciclofosfamida se registró la mayor tasa de disfunción cardíaca (27%), que fue significativamente superior a la del grupo tratado sólo con una antraciclina más ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, y del 0% en las que recibieron sólo docetaxel. La mayoría de las pacientes (79%) que desarrollaron una disfunción cardíaca en estos ensayos mejoraron con el tratamiento habitual de la ICC.

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

En tres ensayos clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en las pacientes que recibieron quimioterapia sola y en las tratadas con Herceptin de forma secuencial después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en las pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, se calculó que la tasa de eventos cardíacos en las pacientes tratadas con AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguidas de paclitaxel) + H (trastuzumab) era del 3,2%, frente al 0,8% en las que recibieron AC→P. No se observó ningún aumento de la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento adicional a los 5 años.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI era, respectivamente, del 1,0%, 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4 según los NCI-CTC) a los 5 años fue del 0,6%, 1,9% y 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se dedujo del aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI hasta el 2,3%, frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos de comparación (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras concluir la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de las pacientes del grupo

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que recibió tratamiento durante 1 año tras una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y de disfunción ventricular izquierda graves tras 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja, en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente.

En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (Clase III-IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue del 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en el 71,4% de las pacientes tratadas con Herceptin. Se demostró la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática en el 79,5% de las pacientes tratadas con Herceptin.

Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca tuvieron lugar tras concluir el tratamiento con Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico —determinada mediante la FEVI— no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC→PH: el 18,5% de las pacientes del grupo de AC→PH con una disminución de la FEVI reducida de $\geq 10\%$ hasta $< 50\%$. Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5% de las pacientes que sufrieron una ICC sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticas en el último seguimiento, y en el 90,3% de las que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI.

Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante- adyuvante)

En el ensayo fundamental MO16432, se administró Herceptin junto con quimioterapia neoadyuvante que incluía 3 ciclos de doxorubicina (dosis acumulada de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue del 1,7% en el grupo de Herceptin.

En el ensayo fundamental BO22227, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m²); al cabo de 40 meses (mediana del seguimiento), la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0% en el grupo de Herceptin I.V. y del 0,7%

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en el grupo de Herceptin S.C. En pacientes de menor peso (<59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de Herceptin S.C. no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, en la preselección, la mediana del valor de la FEVI fue del 64% (intervalo: 48-90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina más cisplatino (FP) y del 65% (intervalo: 50-86%) en el grupo tratado con Herceptin I.V. más fluoropirimidina y cisplatino (H + FP).

La mayoría de las disminuciones de la FEVI observadas en el estudio BO18255 fueron asintomáticas, con la excepción de un paciente en el grupo que contenía Herceptin, en el que la disminución de la FEVI coincidió con una insuficiencia cardíaca.

Tabla 2: Resumen del cambio de la FEVI respecto al inicio del estudio (estudio BO18255)

Tabla 3: Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255)

	Fluoropirimidina + cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Total de eventos cardíacos	6%	6%
≥Grado ≥3 según la versión 3.0 de los criterios NCI- CTCAE	*3%	**1%

* 9 pacientes experimentaron 9 eventos.

** 4 pacientes experimentaron 5 episodios.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hemática

Cáncer de mama

La toxicidad hemática es infrecuente tras administrar Herceptin I.V. en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 según la clasificación de la OMS en <1% de las pacientes. Leucopenia No se ha observado ninguna reacción adversa de grado 4 según la clasificación de la OMS. La toxicidad hemática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS aumentó en las pacientes tratadas con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo (34%

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frente al 21%). También aumentó la toxicidad hemática en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, en comparación con las que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22%, según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril y septicemia neutropénica también aumentó en las pacientes tratadas con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% en las que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0,4% de las pacientes tratadas con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados respecto al valor inicial, en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

Cáncer gástrico avanzado

Los eventos adversos de grado ≥ 3 de la clase (SOC) de Trastornos de la sangre y del sistema linfático con una incidencia $\geq 1\%$ que se notificaron con mayor frecuencia se presentan en la siguiente tabla, por tratamiento ensayado.

Tabla 4: Eventos adversos de grado ≥ 3 notificados frecuentemente en la clase (SOC) de trastornos de la sangre y del sistema linfático

	Fluoropirimidina/ cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

El porcentaje total de pacientes que sufrieron un evento adverso de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) clasificado en esta categoría fue del 38% en el grupo de FP y del 40% en el grupo de FP + H.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras administrar Herceptin I.V. en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se asoció a progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS se observó con menor frecuencia en las pacientes tratadas con Herceptin I.V. y paclitaxel que en las que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó ningún evento adverso de grado 3-4 según la clasificación de la OMS.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin I.V. en comparación con los del grupo de F + P (3% y 2%, respectivamente).

Eventos adversos de grado ≥ 3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) de la clase de los Trastornos hepato biliares: La hiperbilirrubinemia fue el único evento adverso notificado, y su incidencia no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin I.V. que en los del grupo de F + P (1% y $<1\%$, respectivamente).

Diarrea

Cáncer de mama

El 27% de las pacientes tratadas con Herceptin I.V. en monoterapia contra la enfermedad metastásica presentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, principalmente de intensidad leve o moderada, en las pacientes tratadas con Herceptin más paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin presentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, presentaron diarrea de cualquier grado 109 pacientes (37%) del grupo de tratamiento que contenía Herceptin y 80 pacientes (28%) en el grupo de comparación. Usando los criterios de intensidad NCI-CTCAE (versión 3.0), el porcentaje de pacientes que sufrieron diarrea de grado ≥ 3 fue del 4% en el grupo de FP y del 9% en el grupo de FP + H.

Infección

En los pacientes tratados con Herceptin, se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica o infecciones relacionadas con el catéter.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cambio del tratamiento de Herceptin I.V por Herceptin S.C. y viceversa:

En el estudio MO22982 se investigó el cambio de Herceptin I.V. por Herceptin S.C., y viceversa, en pacientes con CMP HER2-positivo, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la infusión de Herceptin I.V. o la inyección de Herceptin S.C. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (en una se utilizó Herceptin S.C. en vial y en la otra Herceptin S.C. en IUSU) usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada 3 semanas: Herceptin I.V. (ciclos 1-4) → Herceptin S.C. (ciclos 5-8), o Herceptin S.C. (ciclos 1-4) → Herceptin I.V. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente Herceptin I.V. y el 79,7% habían estado expuestos anteriormente a Herceptin I.V. como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMP HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien el cambio de Herceptin I.V. por Herceptin S.C. y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas (<5%) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó ningún evento adverso de grado 4 o 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin S.C. en pacientes con CMP:

En el estudio MO28048, en el que se investigaron la seguridad y la tolerabilidad de Herceptin S.C. como tratamiento adyuvante en pacientes con CMP HER2-positivo que fueron incluidos en una cohorte de tratamiento con Herceptin S.C. en viales (n = 1.868 pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante) o en una cohorte de tratamiento con Herceptin S.C. en IUSU (n = 710 pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante), no se observaron nuevos problemas de seguridad. Los resultados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de Herceptin I.V. y Herceptin S.C. Además, el tratamiento de pacientes con menor peso corporal con una dosis fija de Herceptin S.C. en el tratamiento adyuvante del CMP no se asoció a un riesgo mayor en cuanto a la seguridad, los eventos adversos y los eventos adversos graves, en comparación con los pacientes con peso corporal mayor.

Interacciones:

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos (ver sección 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin I.V. o Herceptin S.C.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación I.V. de Herceptin por la formulación S.C., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyła (trastuzumab emtansina).

Herceptin I.V., no debe usarse para la administración S.C., sino que se administrará en infusión I.V.

No se debe administrar en inyección I.V. lenta o rápida.

Pauta semanal:

Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada de Herceptin I.V. es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos.

Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada de Herceptin I.V. es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Pauta alternativa cada 3 semanas:

Dosis inicial de carga de Herceptin I.V. 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Dosis omitidas

Herceptin I.V.:

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento de Herceptin I.V. posteriores se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. durante más de una semana, se le administrará una nueva dosis de carga de Herceptin I.V. en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento de Herceptin I.V. posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reducción de la dosis

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir la dosis de quimioterapia o mantener su administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

De acuerdo con la información allegada, relacionada con el plan de gestión de riesgos-PGR-Core Versión: 4.0, PGR – EU Versión: 20.0 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido, por tanto, la Sala recomienda aprobarlo.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir e inserto versión CDS 17.0 de Febrero de 2015 allegados mediante radicado No. 20191053139.

3.6.3. FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 g / 200 mL

Expediente: 20069839
Radicado: 20191226780
Fecha: 11/18/2019
Interesado: Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial de 200ml contiene 20 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.
Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa (ver sección “Precauciones y advertencias”). En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19

a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 10% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento en vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 10% DIF puede producir efectos adversos, aun que no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza

Frecuentes:

- taquicardia (aceleración de actividad cardiaca)
- hipotensión (descenso de la presión sanguínea)
- náuseas
- dolor de espalda
- mialgia (dolor muscular)
- dolor
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- rigidez (sensación de escalofríos)

Poco frecuentes:

- resfriado (gripe)
- infección urinaria

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- disminución de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos
- anorexia (falta de apetito)
- mareo
- síndrome radicular (dolor en la nuca o espalda y otros síntomas como entumecimiento, sensación de hormigueo y debilidad en brazos y piernas)
- síncope vasovagal (pérdida temporal del conocimiento)
- temblores/escalofríos
- conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva de los ojos)
- maculopatía (enfermedad de la mácula, en la retina de los ojos)
- fotofobia (sensibilidad excesiva a la luz)
- dolor de oído
- vértigo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- goteo nasal (exceso de mucosidad)
- dolor de las fosas nasales
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior y distensión abdominal)
- diarrea
- flatulencia
- vómitos
- acné
- equimosis (hematoma en la piel)
- eritema (rojez de la piel)
- prurito
- erupción de la piel
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- espasmos musculares o rigidez muscular
- dolor de nuca
- dolor de las extremidades
- malestar/dolor torácico
- sensación de frío
- reacción asociada a la inyección y reacción en el lugar de la inyección (incluyendo eritema y dolor en el lugar de la perfusión)
- cansancio
- estado nervioso
- síndrome seudogripal
- malestar
- edema periférico
- descenso de la hemoglobina
- aumento del ritmo cardíaco

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Flebogamma® 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, plan de gestión de riesgos (PGR), laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

De la misma manera, la Sala considera que el interesado debe ajustar las indicaciones a las actualmente aprobadas en el Registro Sanitario.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.4. XGEVA® 120 mg / 1.7mL

Expediente: 20052945
Radicado: 20191053820 / 20191227627
Fecha: 19/11/2019
Interesado: Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 120 mg de denosumab en 1.7 mL de solución (70mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Eventos óseos relacionados

XGEVA está indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en pacientes adultos con mieloma múltiple y en pacientes adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

Tumor de células gigantes del hueso

XGEVA está indicado para el tratamiento del tumor de células gigantes del hueso en adultos, o adolescentes esqueléticamente maduros.

Hipercalcemia de la malignidad

XGEVA está indicado para el tratamiento de hipercalcemia de la malignidad refractaria a bisfosfonato intravenoso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o a alguno de los componentes de XGEVA. Hipocalcemia severa no tratada. Embarazo y lactancia. Lesiones no curadas debido a una cirugía dental o bucal.

Precauciones y advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban XGEVA.

Hipocalcemia

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con XGEVA o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con XGEVA (9,6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5,0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron XGEVA en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con XGEVA. Se requiere una suplementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con XGEVA. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) o recibiendo diálisis.

En la poscomercialización se ha reportado hipocalcemia sintomática severa. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una suplementación adicional de calcio a corto plazo.

Infecciones de la piel

En estudios clínicos en pacientes de cáncer avanzado que involucra hueso, se reportaron infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

Osteonecrosis mandibular (ONJ)

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés) en el 1,8% de los pacientes tratados con XGEVA y un 1,3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. En estudios clínicos, la incidencia de ONJ fue más alta con exposiciones más prolongadas.

En los estudios clínicos, una pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (p.ej. extracción dental), tratamiento con medicación antiangiogénica, enfermedad periodontal o infección oral; fueron factores de riesgos para ONJ en pacientes recibiendo XGEVA.

El prescriptor debe realizar una examinación oral antes de iniciar el tratamiento con XGEVA, se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con XGEVA, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONJ. Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con XGEVA.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano oral deberán guiar el plan de manejo de cada paciente basado en la evaluación individual riesgo/beneficio.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONJ mientras se encuentren bajo tratamiento con XGEVA deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano oral. En pacientes que desarrollen ONJ durante el tratamiento con XGEVA, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basada en la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Fractura femoral atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con XGEVA. Con traumatismo leve o sin él, pueden ocurrir fracturas femorales atípicas en la región subtrocantérica y diáfisis del fémur y pueden ser bilaterales. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatemia) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia antiresortiva. Durante el tratamiento con XGEVA, debe aconsejarse a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

Hipercalcemia después de la suspensión del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes del hueso y pacientes con esqueletos en crecimiento

En pacientes con tumor de células gigantes del hueso y pacientes con esqueletos en crecimiento tratados con XGEVA, después de semanas a meses de la interrupción del tratamiento se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa que requirió hospitalización y con complicaciones por lesión renal aguda. Tras la discontinuación del tratamiento, se deben vigilar signos y síntomas de hipercalcemia, considerar la evaluación periódica de los niveles de calcio sérico como está indicado clínicamente y reevaluar los requerimientos de suplementación de calcio y vitamina D en los pacientes. Tratar la hipercalcemia de manera clínicamente apropiada.

Fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de la discontinuación del tratamiento

Las fracturas vertebrales múltiples (FVM), no debidas a metástasis óseas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento con XGEVA, particularmente en pacientes con factores de riesgo tales como osteoporosis o fracturas previas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aconseje a los pacientes no interrumpir el tratamiento con XGEVA sin el concepto de su médico. Cuando el tratamiento con XGEVA es discontinuado, evaluar el riesgo individual de fracturas vertebrales.

Fármacos con el mismo ingrediente activo

XGEVA contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en PROLIA® (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con XGEVA no deben recibir PROLIA.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas identificadas en estudios clínicos y en el ámbito poscomercialización con XGEVA.

Muy frecuente	≥ 1 en 10
Frecuente	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No frecuente	≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
Raro	≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000
Muy raro	$< 1/10.000$

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos según MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento ^a

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema de órganos según MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente Frecuente No frecuente Raro	Hipocalcemia ^{a, b} Hipofosfatemia Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes del hueso ^b Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con esqueletos en crecimiento ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Muy frecuente	Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente Frecuente No frecuente Raro	Dolor musculoesquelético ^a Osteonecrosis mandibular (ONJ) ^{a, b} Fractura femoral atípica (FFA) ^b Fracturas vertebrales múltiples después de la discontinuación del tratamiento ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente No frecuente	Alopecia Erupción liquenoide medicamentosa ^a

^a Véase Características clínicas: Reacciones adversas: Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

^b Véase Características clínicas: Advertencias y precauciones.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos de hipersensibilidad medicamentosa

En estudios clínicos en pacientes con neoplasias avanzadas involucrando hueso, los eventos de hipersensibilidad medicamentosa fueron raramente reportados en sujetos tratados con XGEVA. En el ámbito poscomercialización, se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas.

Hipocalcemia

En el ámbito poscomercialización, se han reportado casos graves (incluyendo casos fatales), de hipocalcemia severa sintomática.

Dolor musculoesquelético

En el ámbito poscomercialización, se ha reportado dolor musculoesquelético, incluyendo casos severos.

Osteonecrosis mandibular (ONJ)

En tres estudios clínicos fase 3 con controles activos en pacientes con neoplasias avanzadas involucrando hueso, se confirmó ONJ en 1,8% de los pacientes en el grupo con XGEVA (exposición mediana de 12,0 meses; rango 0,1 a 40,5) y 1,3% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer mamario o prostático incluyeron una extensión en la fase de tratamiento con XGEVA (exposición mediana general de 14,9 meses; rango 0,1 a 67,2 [véase Propiedades farmacológicas: Farmacocinética, Estudios Clínicos]). La incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmado fue de 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,7% en el segundo año y de 4,6% por año en adelante. El tiempo mediano para la ONJ fue de 20,6 meses (rango: 4 a 53).

En un ensayo clínico fase 3 doble ciego, con control activo en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado, la ONJ se confirmó en el 4,1% de los pacientes del grupo de XGEVA (mediana de exposición de 15,8 meses; rango 1 a 49,8) y 2,8% de los pacientes en el grupo de ácido zoledrónico. Al finalizar la fase de doble ciego de este ensayo, en el grupo de XGEVA (exposición mediana de 19,4 meses; rango 1 a 52), la incidencia ajustada por paciente-año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmada fue del 2,0% durante el primer año de tratamiento, del 5,0% en el segundo año y del 4,5% por año en adelante. La mediana del tiempo hasta ONJ fue de 18,7 meses (rango: 1 a 44).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio clínico fase 3 controlado con placebo con una fase de extensión del tratamiento evaluando XGEVA en la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para la cual XGEVA no está indicado), con exposición al tratamiento más prolongada de hasta 7 años, la incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmada fue 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,0% en el segundo año y 7,1% por año en adelante.

Fractura femoral atípica

En el programa de desarrollo clínico, la fractura femoral atípica se ha notificado de manera no frecuente en pacientes tratados con XGEVA 120 mg y el riesgo aumentó con una mayor duración del tratamiento. Han ocurrido eventos durante el tratamiento y hasta 9 meses después de su interrupción.

Erupciones liquenoides medicamentosas

En la experiencia posterior a la comercialización, se han observado erupciones liquenoides medicamentosas (p. ej., reacciones similares al liquen plano).

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con XGEVA

En estudios clínicos, XGEVA ha sido administrado en combinación con tratamiento antineoplásico estándar y en sujetos que recibieron previamente bisfosfonatos. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de denosumab no se vieron alterados por la quimioterapia y/o terapia hormonal concomitante, ni por la exposición previa a bisfosfonatos intravenosos.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

Dosis y administración

Dosis

Inyección Subcutánea.

La administración debe realizarse por una persona entrenada en técnicas de inyección. Los pacientes deberán recibir suplementos de calcio y vitamina D mientras estén bajo el tratamiento. Para los pacientes con insuficiencia renal no son necesarios ajustes de la dosis.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos óseos relacionados

Inyección subcutánea (SC) de 120 mg, cada 4 semanas.

Tumor de células gigantes del hueso

120 mg vía SC una vez cada 4 semanas con una dosis de carga de 120 mg en los días 8 y 15 del tratamiento.

O

120 mg vía SC cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de la terapia.

Hipercalcemia de la malignidad

120 mg vía SC cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de la terapia.

Poblaciones

Niños

La seguridad y eficacia de XGEVA no se ha establecido en pacientes pediátricos diferentes a pacientes pediátricos esqueléticamente maduros con tumor de células gigantes del hueso (TCGH).

No se recomienda utilizar XGEVA en pacientes pediátricos diferentes a pacientes pediátricos esqueléticamente maduros con TCGH. En el ámbito poscomercialización se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa tras la discontinuación del tratamiento en pacientes pediátricos con esqueletos en crecimiento que recibieron denosumab para el tratamiento de TCGH o indicaciones no aprobadas.

XGEVA se estudió en un ensayo abierto de fase 2 que incluyó un subgrupo pediátrico de 10 pacientes (de 12 a 17 años) con TCGH, que habían alcanzado la madurez esquelética definida por al menos 1 hueso largo maduro (p.ej. una placa epifisaria cerrada del húmero) y un peso corporal mayor o igual a 45 kg.

Primates adolescentes expuestos a denosumab con dosis entre 2,8 y 15 veces (dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg) la exposición clínica basada en términos de ABC, presentaron placas epifisarias anormales. En monos cynomolgus neonatos expuestos in útero a denosumab en dosis de 50 mg/kg, se observó aumento de la mortalidad posnatal; placa epifisaria anormal que conllevó a reducción de la fuerza ósea, reducción de la hematopoyesis y desalineamiento dental; ausencia de nodos linfáticos periféricos y disminución del crecimiento neonatal. Después de un periodo de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos sobre los huesos retornaron a la normalidad; no se

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





observaron eventos adversos sobre la erupción de los dientes y en un animal en recuperación, se encontró mineralización mínima a moderada en múltiples tejidos. En ratas neonatas, la inhibición del ligando de RANK (diana de la terapia con denosumab) se asoció con la inhibición del crecimiento óseo, alteración de las placas epifisarias e inhibición de la erupción de los dientes y estos cambios fueron parcialmente reversibles, una vez se interrumpía la inhibición del RANKL. Por tanto, el tratamiento con denosumab puede deteriorar el crecimiento de los huesos en los niños con placas epifisarias abiertas y puede inhibir la erupción de los dientes.

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias en general en la seguridad o eficacia entre pacientes mayores y pacientes jóvenes. De acuerdo con los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación.

Insuficiencia renal

De acuerdo con los datos disponibles sobre seguridad y eficacia, no se requiere ajustar la dosificación en pacientes con insuficiencia renal y no es necesario el monitoreo renal cuando reciben XGEVA.

En estudios clínicos de pacientes con diferentes grados de función renal (incluyendo insuficiencia renal severa [depuración de creatinina < 30 mL/min] o sometidos a diálisis) hubo un incremento en el riesgo de desarrollar hipocalcemia a mayor grado de insuficiencia renal y en ausencia de suplementación con calcio. Es importante el monitoreo de los niveles de calcio y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal severa o que reciban diálisis.

Insuficiencia hepática

Aún no se han estudiado los perfiles de seguridad y eficacia de XGEVA en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011000 emitido mediante Acta 09 SEMNNIMB de 2019, numeral 3.6.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 5, de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191227627

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión 5, de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191227627

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.5 FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 0,5 g/ 10 mL

Expediente: 20071523
Radicado: 20191233272
Fecha: 11/26/2019
Interesado: Instituto Grifols S.A.

Composición: cada vial de 10 mL contiene 0,5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa (ver sección “Precauciones y advertencias”). En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con

IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/ μ l), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones aRRIba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante escrito No. 20191233272

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, plan de gestión de riesgos (PGR), laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

De la misma manera, la Sala considera que el interesado debe ajustar las indicaciones a las actualmente aprobadas en el Registro Sanitario.

3.6.6. OVIDREL 25 mcg/0,5 mL pen

Expediente: 19946639
Radicado: 20191082015 / 20191235950
Fecha: 28/11/2019
Interesado: Merck S.A.

Composición: Cada 0,5mL de solución contiene 250 mcg de Coriogonadotropina Alfa

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Ovidrel® está indicado en el tratamiento de:

- Mujeres adultas sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida, tales como la fertilización in vitro (FIV): Ovidrel® se administra para desencadenar la maduración folicular final y la luteinización tras la estimulación del desarrollo folicular.
- Mujeres adultas con anovulación u oligovulación: Ovidrel® se administra para desencadenar la ovulación y la luteinización en mujeres con anovulación u oligovulación tras la estimulación del desarrollo folicular.

Contraindicaciones:

Ovidrel® está contraindicado por razones de seguridad en caso de:

- Hipersensibilidad a la coriogonadotropina alfa o a alguno de los excipientes de Ovidrel®.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes de etiología desconocida.
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.
- Embarazo extrauterino en los 3 meses anteriores.
- Trastornos tromboembólicos activos.
- Disfunción adrenal o tiroidea no controlada

Se recomienda que Ovidrel® no sea utilizado en condiciones donde no se espera una respuesta eficaz, por ejemplo:

- Insuficiencia ovárica primaria.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Fibromas uterinos incompatibles con el embarazo.
- Mujeres posmenopáusicas.

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, instaurando el tratamiento específico apropiado.

No se dispone de experiencia clínica con Ovidrel® en el tratamiento de otras enfermedades (tales como la insuficiencia del cuerpo lúteo o los trastornos masculinos); por lo tanto, Ovidrel® no está indicado para estas enfermedades.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un cierto grado de agrandamiento ovárico es un efecto esperado durante la estimulación ovárica controlada. Es más común de verlo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y usualmente se revierte sin tratamiento.

A diferencia del agrandamiento ovárico no complicado, el SHO es una condición que se puede manifestar en sí mismo con distintos niveles de severidad. Comprende marcado agrandamiento ovárico, altos niveles séricos de esteroides sexuales, y aumento de la permeabilidad vascular que puede resultar en acumulación de fluido peritoneal, pleural, y raramente, en las cavidades pericardiales.

Las manifestaciones leves de SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal, y agrandamiento de ovarios. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y marcado agrandamiento ovárico.

El SHO grave, incluye además síntomas como agrandamiento ovárico severo, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desbalance de electrolitos, ascitis, derrames pleurales, o distrés respiratorio agudo. Con muy poca frecuencia, el SHO grave, puede complicarse por torsión ovárica o eventos tromboembólicos, como embolismo pulmonar, ataque fulminante isquémico o infarto de miocardio.

Los factores de riesgo independientes para desarrollar SHO incluyen temprana edad, masa corporal magra, síndrome de ovario poliquístico, altas dosis de gonadotropinas exógenas, niveles absolutos de estradiol altos o en rápido aumento y episodios previos de SHO, gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran cantidad de oocitos recuperados en ciclos de TRA.

El riesgo de hiperestimulación ovárica puede ser minimizado adhiriéndose a la dosis y régimen de administración recomendados para Ovidrel®. Para la detección temprana de los factores de riesgo se recomienda tanto el monitoreo de los ciclos de estimulación mediante ecografías como la determinación de los niveles de estradiol. Existe evidencia que sugiere que la hCG juega un rol central en la activación del SHO y que el síndrome puede ser más grave y más prolongado si ocurre un embarazo. Por lo tanto, si aparecen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG sea discontinuada y que se aconseje al paciente de abstenerse de realizar el coito o que para hacerlo utilice métodos anticonceptivos barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo y partos múltiples (en su mayoría gemelares) es más elevada que en el caso de concepción natural. En la mayoría de los embarazos múltiples, se trata de mellizos. Los embarazos múltiples,

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



especialmente de alto orden, conllevan a un aumento del riesgo de que se den resultados adversos maternos y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazos múltiples de alto orden, se recomienda el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica. El riesgo de embarazos múltiples en técnicas de reproducción asistida se relaciona con el número de embriones implantados.

El riesgo de SHO y de embarazos múltiples puede minimizarse utilizando la dosis y el esquema posológico de Ovidrel® recomendados y controlando cuidadosamente el tratamiento.

Abortos

La incidencia de abortos, tanto en las pacientes con anovulación como en las sometidas a técnicas de reproducción asistida, es superior a la observada en el caso de concepción natural.

Embarazo ectópico

Como las mujeres infértiles sometidas a TRA, y especialmente a FIV, tienen con frecuencia anomalías de las trompas, la incidencia de embarazos ectópicos puede verse incrementada. Es importante obtener confirmación ecográfica temprana de que un embarazo es intrauterino y excluir la posibilidad de un embarazo extrauterino.

Malformaciones congénitas

La incidencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser algo mayor que después de concepciones espontáneas. Se cree que esto se debe a diferencias en las características de los padres (p. ej., la edad materna, características del esperma) y a la mayor incidencia de embarazos múltiples.

Episodios tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso, con factores de riesgo generalmente reconocidos para padecer episodios tromboembólicos tales como los antecedentes personales o familiares, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de agravación o aparición de dichos episodios. En estas mujeres, deben sopesarse los beneficios de la administración de gonadotropina frente a sus riesgos. Sin embargo, hay que señalar que el propio embarazo, así como el SHO también llevan asociado un mayor riesgo de episodios tromboembólicos, tales como embolia pulmonar, ictus isquémico o infarto de miocardio.

Información adicional

Durante el tratamiento con Ovidrel® puede producirse una discreta estimulación tiroidea, cuya relevancia clínica se desconoce.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Ovidrel® se utiliza para desencadenar la maduración folicular final y la luteinización en técnicas de reproducción asistida (TRA), y para lograr la ovulación en técnicas de inducción de la ovulación (IO), luego del uso de medicamentos para estimular el crecimiento follicular. En este contexto, es difícil atribuir efectos indeseados a cualquiera de los productos utilizados.

En ensayos clínicos comparativos con diferentes dosis de Ovidrel®, se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la dosis de Ovidrel®: SHO, vómitos y náuseas. El SHO se observó aproximadamente en el 4 % de las pacientes tratadas con Ovidrel®. Menos del 0,5 % de las pacientes presentaron un SHO grave (ver sección 4.4.).

La evaluación basada en la mejor evidencia disponible indica que pueden observarse las siguientes reacciones adversas tras la administración de Ovidrel®:

Frecuentes (>1/100, <1/10)

Problemas en la zona de inyección: Reacción local /dolor en la zona de inyección.

Problemas generales: Cefalea, cansancio.

Trastornos gastro-intestinales: Vómitos/náuseas, dolor abdominal.

Trastornos del aparato reproductor: Síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado.

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100)

Trastornos psiquiátricos: Depresión, irritabilidad, inquietud.

Trastornos gastro-intestinales: Diarrea.

Trastornos del aparato reproductor: Síndrome de hiperestimulación ovárica grave, dolor en las mamas.

En casos raros el SHO grave se puede complicar con síndrome de distrés respiratorio agudo, torsión ovárica y tromboembolia.

Reacciones adversas identificadas durante la vigilancia post-comercialización:

Trastornos del sistema inmunológico: Leves a graves reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas leves, reversibles, que se manifiestan en forma de erupción.

Trastornos vasculares

Muy raros (1/10000): tromboembolismo

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha descrito embarazo ectópico, torsión ovárica y otras complicaciones en pacientes tras la administración de hCG. Éstas se consideran efectos concomitantes relacionados con las técnicas de reproducción asistida.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción con Ovidrel® y otros medicamentos; no obstante, no se han descrito interacciones farmacológicas clínicamente significativas durante el tratamiento con hCG.

Tras su administración, Ovidrel® puede interferir durante un periodo de hasta 10 días con la determinación inmunológica de hCG en suero u orina, lo que puede dar lugar a un falso positivo en el resultado de la prueba de embarazo.

La autoadministración de Ovidrel® sólo debe realizarse por pacientes adecuadamente entrenadas, con acceso al consejo de un profesional

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Ovidrel® debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de la fertilidad.

Posología

La dosis máxima es de 250 microgramos. Se debe utilizar la siguiente pauta de administración:

- Mujeres sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida, tales como la fertilización in vitro (FIV):
Debe administrarse un cartucho precargado de Ovidrel® (250 microgramos) 24 a 48 horas después de la última administración de un preparado de folitropina (FSH) o de hormona menopáusica humana (hMG), es decir, cuando se ha logrado una estimulación óptima del desarrollo folicular.
- Mujeres con anovulación u oligovulación:
Debe administrarse un cartucho precargado de Ovidrel® (250 microgramos) 24 a 48 horas después de lograr una estimulación óptima del desarrollo folicular. Se recomienda a la paciente que practique el coito el mismo día de la inyección de Ovidrel®, así como al día siguiente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática

No se han establecido todavía la seguridad, eficacia ni farmacocinética de Ovidrel® en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Forma de administración

Para uso por vía subcutánea. La autoadministración de Ovidrel® sólo debe realizarse por pacientes adecuadamente entrenadas, con acceso al consejo de un profesional.

Ovidrel® es para un solo uso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011945 emitido mediante Acta 12 SEMNNIMB de 2019, numeral 3.6.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión basada en SCSI 34/05
- IFU (Instrucciones de uso) Código GRA2017-745-LABEL (Ovidrel pen 1.0 – IFU update)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.7. TRESIBA® 100 UI/mL

Expediente: 20059262
Radicado: 20191077871 / 20191236758
Fecha: 29/11/2019
Interesado: Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición:
Cada ml de solución contiene Insulina Degludec 100 UI

Forma farmacéutica:
Solución para inyección en pluma pre-llenada

Indicaciones:
Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Precauciones y advertencias:

Hipoglucemia: la omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede llevar a hipoglucemia. Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina. Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. Por la intensificación de la terapia insulínica) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y la fiebre, normalmente aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones, enfermedades hepáticas o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden necesitar cambios en la dosis de insulina. Al igual que con otros productos de insulina basal, el efecto prolongado de tresiba® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiperoglucemia: Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperoglucemia severa. Una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en los pacientes que necesitan insulina puede llevar a hiperoglucemias y potencialmente a una cetoacidosis diabética. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones pueden conducir a hiperoglucemia, causando por lo tanto un aumento en los requerimientos de insulina. Normalmente, los primeros síntomas de hiperoglucemia se desarrollan gradualmente durante un período de horas o días. Incluyen sed, aumento en la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, resequeidad y enrojecimiento de la piel, resequeidad de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en la boca. En la diabetes mellitus tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente conducen a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal.

Cambio desde otros productos medicinales de insulina: el cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina debe ser hecho bajo supervisión médica y puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina:

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca al usar tiazolidinedionas combinadas con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Es necesario recordar esto si se está considerando tratamiento combinando de tiazolidinedionas y tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe discontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastorno ocular:

La intensificación de la terapia insulínica con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Anticuerpos contra la insulina: La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo

No existe experiencia clínica sobre el uso de tresiba® en mujeres embarazadas. Los estudios en reproducción animal no han revelado ninguna diferencia entre insulina degludec y la insulina humana en relación con la embriotoxicidad y la teratogenicidad. En general, se recomienda el control intensificado de la glucosa en sangre y el monitoreo de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo de todo el embarazo y al considerar el embarazo. Los requerimientos de insulina normalmente disminuyen en el primer trimestre y aumentan gradualmente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente vuelven a los valores previos al embarazo.

Lactancia

No existe experiencia clínica con tresiba® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec fue excretada en la leche; la concentración en la leche fue menor que la del plasma. Se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en el neonato/bebé amamantado.

Fertilidad

Los estudios de reproducción animal con insulina degludec no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas habilidades son de especial importancia (p.ej. al conducir un vehículo o manejar maquinaria). Los pacientes deben ser advertidos para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre los signos de advertencia de hipoglucemia o que tienen periodos frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir bajo estas circunstancias.

Reacciones adversas:

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



RAM en estudios clínicos

Las reacciones adversas presentadas a continuación están basadas en los datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo con MedDRA de clasificación por órganos y sistemas.

	Edema periférico	0,4%
--	------------------	------

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas Trastornos del sistema inmunológico

Las insulinas pueden producir reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la propia insulina o a los excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente. Con Tresiba®, raramente se reportaron casos de hipersensibilidad (manifestada con inflamación de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito) y urticaria.

Hipoglucemia

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida del conocimiento y/o convulsiones que pueden causar el deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de manera repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusuales, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) se puede producir en el sitio de inyección. La rotación continua del sitio de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de presentar estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (incluidos hematomas, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, decoloración, prurito, calor y abultamiento en el sitio de inyección) se presentaron en pacientes tratados con Tresiba®. Estas reacciones son habitualmente leves y transitorias y, normalmente desaparecen a lo largo de un tratamiento continuo.

Población pediátrica

Se ha administrado Tresiba® a niños y adolescentes menores de 18 años para investigar las propiedades farmacocinéticas (ver sección Datos de farmacocinética). Se ha demostrado la eficacia y seguridad en un estudio a largo plazo con niños de 1 a menos de 18 años de edad. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no muestran diferencias con respecto a la experiencia con la

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



población diabética general (ver sección Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

Otras poblaciones especiales

Con base en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

Interacciones:

NA

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

Tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, preferiblemente a la misma hora todos los días.

La potencia de los análogos de insulina, incluyendo la insulina degludec, se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de insulina degludec corresponde a 1 unidad internacional (UI) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina (100 unidades/ml) o 1 unidad de insulina detemir.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Tresiba® se puede administrar sola o en combinación con cualquier medicamento antidiabético oral, agonistas de los receptores de GLP-1 y bolos de insulina (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

En la diabetes mellitus tipo 1, Tresiba® se debe combinar con insulina de corta/rápida acción para cubrir los requerimientos de insulina durante las comidas.

Tresiba® se debe dosificar de acuerdo con las necesidades de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico ajustando la dosis con base en el nivel de glucosa plasmática en ayunas.

Como ocurre con todos los productos de insulina, podría ser necesario el ajuste de la dosis si los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes.

Tresiba® 100 unidades/ml y Tresiba® 200 unidades/ml, solución para inyección en pluma prellenada.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tresiba® está disponible en dos concentraciones. En ambas, la dosis necesaria se selecciona en unidades, sin embargo, los incrementos de la dosis, difieren entre las dos concentraciones de Tresiba®.

- Con Tresiba® 100 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 1-80 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad.
- Con Tresiba® 200 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 2-160 unidades por inyección, en incrementos de 2 unidades. La dosis se proporciona en la mitad del volumen de los productos de insulina basal de 100 unidades/ml.

El contador de dosis muestra el número de unidades sin importar la concentración, y no se debe realizar ningún tipo de conversión de la dosis cuando se cambia un paciente a una nueva concentración.

Flexibilidad en la hora de administración

En ocasiones cuando no es posible la administración a la misma hora del día, Tresiba® permite flexibilidad en el horario de la administración de la insulina (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad). Se debe asegurar que transcurran al menos 8 horas entre las inyecciones. No existe experiencia clínica respecto a la flexibilidad en el horario de administración de Tresiba en niños y adolescentes.

Para los pacientes que olvidan administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto se den cuenta de ello, se la administren y a continuación reanuden su programa de dosis habitual una vez al día.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis diaria inicial recomendada es de 10 unidades seguidas de ajustes individuales en la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tresiba® se debe administrar una vez al día en combinación con otra insulina de acción rápida durante las comidas y requiere posteriores ajustes individuales en la dosis.

Transferencia desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control glucémico durante la transferencia y en las semanas posteriores al cambio. Podría ser necesario el ajuste de las dosis y la hora de administración de la insulina de corta o rápida acción u otros tratamientos antidiabéticos concomitantes.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En pacientes con diabetes tipo 2 que están recibiendo un tratamiento una vez al día con insulina basal, bolo-basal, premezclas o mezclada por el paciente, el cambio de la insulina

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



basal a Tresiba® puede realizarse unidad a unidad basándose en la dosis previa de insulina basal seguido por un ajuste individual de la dosis

Se debe considerar la reducción del 20% en base a la dosis previa de insulina basal, seguida de ajustes individuales de la dosis cuando:

- se cambia a Tresiba® desde insulina basal dos veces al día.
- se cambia a Tresiba® desde insulina glargina (300 unidades/ml).

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

En pacientes con diabetes tipo 1, se debe considerar la reducción de la dosis del 20% en base a la dosis de insulina basal previa, o al componente basal del régimen de infusión subcutánea continua de insulina, con posteriores ajustes de la dosis de manera individual en función de la respuesta glucémica.

Uso de Tresiba® en combinación con agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Cuando se adiciona Tresiba® a agonistas del receptor de GLP-1, la dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguida de ajustes individuales de la dosis.

Cuando se adicionan agonistas del receptor de GLP-1 a Tresiba®, se recomienda reducir la dosis de Tresiba® en 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Posteriormente, se debe ajustar la dosis. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

Tresiba® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Se debe intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de manera individual

Insuficiencia renal y hepática

Tresiba® se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Se debe intensificar control glucémico y ajustar la dosis de insulina de manera individual.

Población pediátrica:

Tresiba® se puede utilizar en adolescentes y niños mayores de 1 año de edad. Cuando se cambia de insulina basal a Tresiba®, se deberá considerar la reducción de la dosis de insulina basal y de bolo de insulina de manera individual para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011944 emitido mediante Acta 12 SEMNNIMB de

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2019, numeral 3.6.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto profesional allegado mediante radicado No. 20191077871
- Inserto para pacientes allegado mediante radicado No. 20191077871
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191077871

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.8. INFANRIX -IPV-HIB (DTPA-IPV+HIB)

Expediente : 230249
Radicado : 20191050221 / 20191099319 / 20191102205 / 20191217276
Fecha : 05/11/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

Toxoide diftérico: no menos de 30 UI (25 Lf)

Toxoide tetánico: no menos de 40 UI (10 Lf)

Antígenos de Bordetella pertussis

Toxoide de la tosferina (PT): 25µg

Hemaglutinina filamentosa (FHA) 25µg

Pertactina (PRN): 8µg

Virus de la polio inactivados (IPV)

tipo 1 (cepa Mahoney) 40 unidades antigénicas D

tipo 2 (cepa MEF-1) 8 unidades antigénicas D

tipo 3 (cepa Saukett) 2 unidades antigénicas D

Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b

(polirribosilribitol fosfato, PRP) 10µg

conjugado al toxoide tetánico

como proteína portadora aproximadamente 25µg

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo y suspensión para suspensión inyectable

Indicaciones:

Indicado para la inmunización activa de lactantes desde la edad de dos meses, contra difteria, tétanos, pertussis, poliomielitis y Haemophilus influenzae tipo b.

También está indicado como dosis de refuerzo para niños que han sido previamente inmunizados con antígenos difteria, tétanos y pertussis (DTP), polio y Hib.

Contraindicaciones:

No deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, o a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de vacunas de difteria, tétanos, pertussis, polio inactivada o Hib.

Está contraindicado si el niño ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida que ocurra dentro de los 7 días siguientes a una vacunación previa de una vacuna que contenga pertussis.

Precauciones y advertencias:

Es buena práctica médica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente con relación a una vacunación previa y la posible aparición de reacciones indeseables) y un examen clínico.

Como con otras vacunas, la administración de Infanrix -IPV+Hib debe postergarse en sujetos con enfermedad febril aguda severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Infanrix -IPV+Hib debe administrarse con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que puede ocurrir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Infanrix-IPV+Hib contiene trazas de neomicina y polimixina, por lo que la vacuna debe ser usada con cautela en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de estos antibióticos.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe tenerse siempre disponible el tratamiento médico y supervisión adecuados en el caso infrecuente de producirse una reacción anafiláctica, posterior a la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el uso de Infanrix-IPV+Hib en adultos, adolescentes o niños de más de 5 años de edad.

Al igual que con todas las vacunas contra difteria, tétanos, y pertussis, la vacuna debe ser administrada por inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo. Es preferible que cada dosis subsecuente se aplique en lugares alternos.

Puede no obtenerse la respuesta inmunológica esperada después de la vacunación en pacientes con inmunosupresión, por ejemplo, pacientes con terapia inmunosupresora.

Si cualquiera de estas reacciones ocurre en una relación temporal a la aplicación de una vacuna que contiene DTP, se debe considerar cuidadosamente la decisión de administrar dosis subsecuentes de vacuna que contenga componente de pertussis. Estas reacciones incluyen:

- temperatura de ≥ 40.0 °C (rectal) dentro de las 48 horas de la vacunación, que no se deba a otra causa identificable;
- colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico-hiporreactivo) en las primeras 48 horas de vacunación;
- llanto persistente, inconsolable que dure ≥ 3 horas, dentro de las primeras 48 horas de vacunación;
- convulsiones con o sin fiebre, en los primeros 3 días siguientes a la vacunación.

Sin embargo, debido a que estas reacciones no están asociadas a secuela permanente, puede haber circunstancias como una alta incidencia de pertussis, donde los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la pertussis (Pa o Pw) hasta que se haya corregido o estabilizado la condición. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna pertussis deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

No se consideran contraindicaciones una historia de convulsiones febriles, historia familiar de convulsiones, historia familiar de síndrome de muerte súbita del lactante o historia familiar de un suceso adverso después de DTP, IPV y/o vacunación Hib.

La infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación.

Se ha descrito la excreción del antígeno de polisacárido capsular en la orina posterior a la aplicación de vacunas Hib y, por lo tanto, es posible que la detección de antígeno no tenga valor de diagnóstico en caso de sospecha de enfermedad por Hib dentro de 1 a 2 semanas de la vacunación.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infanrix™-IPV+Hib no se debe administrar de forma intravenosa en ningún caso.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe evitar ni retrasar.

Reacciones adversas:

- Datos de Ensayos Clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 3500 pacientes.

Como se ha observado en DTPa y las combinaciones que lo contienen, se ha comunicado un aumento en la reactogenicidad local y fiebre después de la vacunación de refuerzo con Infanrix-IPV+Hib, respecto del esquema primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$
Muy raras:	$< 1/10,000$

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infecciones de las vías respiratorias superiores

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: pérdida del apetito

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad, llanto anormal, inquietud

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes: tos, bronquitis, rinorrea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómito

Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos

Poco frecuentes: exantema, urticaria

Raras: prurito, dermatitis

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: reacciones en el sitio de inyección como dolor y enrojecimiento, edema local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección incluyendo induración, edema local en el sitio de inyección (> 50 mm)¹

Poco frecuentes: fiebre² $> 39.5^{\circ}\text{C}$, fatiga, edema difusa de la extremidad inyectada, que ocasionalmente involucra la extremidad adyacente¹

- Datos de post-comercialización

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Trombocitopenia⁴

Trastornos inmunológicos

Reacciones alérgicas (incluyendo anafilácticas³ y anafilactoides)

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones (con o sin fiebre), colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Apnea³

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Edema angioneurótico³

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Edema de toda la extremidad inyectada¹, vesículas en el sitio de inyección³

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



¹Es más probable que los niños tratados en la primera dosis con vacunas contra la tosferina acelular padezcan reacciones de edema después de la vacunación de refuerzo en comparación con los niños tratados inicialmente con vacunas de células completas. Estas reacciones se resuelven en un promedio de 4 días.

²frecuente con la vacunación de refuerzo

³se ha informado con las vacunas que contienen DTPa de GSK

⁴ informado con vacunas D y T

Interacciones:

Como es práctica común en la vacunación pediátrica coadministrar diferentes vacunas en la misma sesión, Infanrix-IPV+Hib puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B.

La vacuna Infanrix-IPV+Hib reconstituida y una vacuna inyectable diferente, deben ser administradas en distintos lugares de inyección.

Como con otras vacunas, podría no obtenerse una respuesta adecuada en pacientes que reciben terapia inmunosupresora o con inmunodeficiencia.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El esquema primario de vacunación consiste en tres dosis en los primeros 6 meses de vida y puede comenzar desde la edad de dos meses. Se deberá respetar un intervalo de por lo menos un mes entre las dosis subsecuentes.

Se recomienda una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, con un intervalo de al menos 6 meses después de terminar el esquema primario de vacunación.

Método de administración

Infanrix -IPV+Hib se aplica como inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo.

Es preferible alternar las zonas en las siguientes dosis.

Infanrix -IPV+Hib se debe administrar con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que en estos sujetos puede ocurrir sangrado después de una

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inyección intramuscular. Deberá presionarse firmemente el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011942 emitido mediante Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto GDS 12/IPI 08 (29/09/2016) allegado mediante radicado No. 20191050221
- Información para prescribir GDS 12/IPI 08 (29/09/2016) allegado mediante radicado No. 20191050221

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

Toxoide diftérico: no menos de 30 UI (25 Lf)

Toxoide tetánico: no menos de 40 UI (10 Lf)

Antígenos de Bordetella pertussis

Toxoide de la tosferina (PT): 25µg

Hemaglutinina filamentosa (FHA) 25µg

Pertactina (PRN): 8µg

Virus de la polio inactivados (IPV)

tipo 1 (cepa Mahoney) 40 unidades antigénicas D

tipo 2 (cepa MEF-1) 8 unidades antigénicas D

tipo 3 (cepa Saukett) 2 unidades antigénicas D

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b
(polirribosilribitol fosfato, PRP) 10µg**

**conjugado al toxoide tetánico
como proteína portadora aproximadamente 25µg**

Forma farmacéutica: Polvo y suspensión para suspensión inyectable

Indicaciones:

Indicado para la inmunización activa de lactantes desde la edad de dos meses, contra difteria, tétanos, pertussis, poliomielitis y Haemophilus influenzae tipo b.

También está indicado como dosis de refuerzo para niños que han sido previamente inmunizados con antígenos difteria, tétanos y pertussis (DTP), polio y Hib.

Contraindicaciones:

No deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, o a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de vacunas de difteria, tétanos, pertussis, polio inactivada o Hib.

Está contraindicado si el niño ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida que ocurra dentro de los 7 días siguientes a una vacunación previa de una vacuna que contenga pertussis.

Precauciones y advertencias:

Es buena práctica médica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente con relación a una vacunación previa y la posible aparición de reacciones indeseables) y un examen clínico.

Como con otras vacunas, la administración de Infanrix -IPV+Hib debe postergarse en sujetos con enfermedad febril aguda severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Infanrix-IPV+Hib debe administrarse con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que puede ocurrir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Infanrix-IPV+Hib contiene trazas de neomicina y polimixina, por lo que la vacuna debe ser usada con cautela en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de estos antibióticos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe tenerse siempre disponible el tratamiento médico y supervisión adecuados en el caso infrecuente de producirse una reacción anafiláctica, posterior a la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

No se recomienda el uso de Infanrix-IPV+Hib en adultos, adolescentes o niños de más de 5 años de edad.

Al igual que con todas las vacunas contra difteria, tétanos, y pertussis, la vacuna debe ser administrada por inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo. Es preferible que cada dosis subsecuente se aplique en lugares alternos.

Puede no obtenerse la respuesta inmunológica esperada después de la vacunación en pacientes con inmunosupresión, por ejemplo, pacientes con terapia inmunosupresora.

Si cualquiera de estas reacciones ocurre en una relación temporal a la aplicación de una vacuna que contiene DTP, se debe considerar cuidadosamente la decisión de administrar dosis subsecuentes de vacuna que contenga componente de pertussis. Estas reacciones incluyen:

- temperatura de ≥ 40.0 °C (rectal) dentro de las 48 horas de la vacunación, que no se deba a otra causa identificable;
- colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico-hiporreactivo) en las primeras 48 horas de vacunación;
- llanto persistente, inconsolable que dure ≥ 3 horas, dentro de las primeras 48 horas de vacunación;
- convulsiones con o sin fiebre, en los primeros 3 días siguientes a la vacunación.

Sin embargo, debido a que estas reacciones no están asociadas a secuela permanente, puede haber circunstancias como una alta incidencia de pertussis, donde los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la pertussis (Pa o Pw) hasta que se haya corregido o estabilizado la condición. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna pertussis deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se consideran contraindicaciones una historia de convulsiones febriles, historia familiar de convulsiones, historia familiar de síndrome de muerte súbita del lactante o historia familiar de un suceso adverso después de DTP, IPV y/o vacunación Hib.

La infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación.

Se ha descrito la excreción del antígeno de polisacárido capsular en la orina posterior a la aplicación de vacunas Hib y, por lo tanto, es posible que la detección de antígeno no tenga valor de diagnóstico en caso de sospecha de enfermedad por Hib dentro de 1 a 2 semanas de la vacunación.

Infanrix™-IPV+Hib no se debe administrar de forma intravenosa en ningún caso.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe evitar ni retrasar.

Reacciones adversas:

- Datos de Ensayos Clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 3500 pacientes.

Como se ha observado en DTPa y las combinaciones que lo contienen, se ha comunicado un aumento en la reactogenicidad local y fiebre después de la vacunación de refuerzo con Infanrix-IPV+Hib, respecto del esquema primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$
Muy raras:	$< 1/10,000$

Infecciones e infestaciones

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes: infecciones de las vías respiratorias superiores

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: pérdida del apetito

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad, llanto anormal, inquietud

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Poco frecuentes: tos, bronquitis, rinorrea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómito

Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos

Poco frecuentes: exantema, urticaria

Raras: prurito, dermatitis

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: reacciones en el sitio de inyección como dolor y enrojecimiento, edema local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección incluyendo induración, edema local en el sitio de inyección (> 50 mm)¹

Poco frecuentes: fiebre² $> 39.5^{\circ}\text{C}$, fatiga, edema difusa de la extremidad inyectada, que ocasionalmente involucra la extremidad adyacente¹

- **Datos de post-comercialización**

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Trombocitopenia⁴

Trastornos inmunológicos

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones alérgicas (incluyendo anafilácticas³ y anafilactoides)

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones (con o sin fiebre), colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Apnea ³

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Edema angioneurótico³

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Edema de toda la extremidad inyectada¹, vesículas en el sitio de inyección³

¹Es más probable que los niños tratados en la primera dosis con vacunas contra la tosferina acelular padezcan reacciones de edema después de la vacunación de refuerzo en comparación con los niños tratados inicialmente con vacunas de células completas. Estas reacciones se resuelven en un promedio de 4 días.

²frecuente con la vacunación de refuerzo

³se ha informado con las vacunas que contienen DTPa de GSK

⁴ informado con vacunas D y T

Interacciones:

Como es práctica común en la vacunación pediátrica coadministrar diferentes vacunas en la misma sesión, Infanrix-IPV+Hib puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B.

La vacuna Infanrix-IPV+Hib reconstituida y una vacuna inyectable diferente, deben ser administradas en distintos lugares de inyección.

Como con otras vacunas, podría no obtenerse una respuesta adecuada en pacientes que reciben terapia inmunosupresora o con inmunodeficiencia.

Vía de administración: Intramuscular



Dosificación y Grupo etario: Posología

El esquema primario de vacunación consiste en tres dosis en los primeros 6 meses de vida y puede comenzar desde la edad de dos meses. Se deberá respetar un intervalo de por lo menos un mes entre las dosis subsecuentes.

Se recomienda una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, con un intervalo de al menos 6 meses después de terminar el esquema primario de vacunación.

Método de administración

Infanrix -IPV+Hib se aplica como inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo.

Es preferible alternar las zonas en las siguientes dosis.

Infanrix -IPV+Hib se debe administrar con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que en estos sujetos puede ocurrir sangrado después de una inyección intramuscular. Deberá presionarse firmemente el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N30

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala recomienda aprobar el PGR versión 1 del producto INFANRIX- IPV-HIB (DTPA-IPV + HIB).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto GDS 12/IPI 08 (29/09/2016) e información para prescribir GDS 12/IPI 08 (29/09/2016) allegados mediante radicado No. 20191050221.

Por último, teniendo en cuenta que el producto se encuentra en proceso de renovación, y ha sido evaluado por el laboratorio del INVIMA a través del proceso de liberación y no se han evidenciado cambios en la consistencia lote a lote de los datos de la prueba de osmolalidad en producto terminado, de acuerdo a lo requerido en la normatividad vigente, el interesado debe complementar en la solicitud del registro sanitario la información que solicita el laboratorio de productos biológicos respecto a esta prueba, la cual se detallará en el Acto Administrativo.

3.6.9. SIMULECT LIOFILIZADO PARA INYECCION 20 mg / VIAL

Expediente : 229421

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20191090425 / 20191171265 / 20191219303
Fecha : 07/11/2019
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 20mg de Basiliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal de Novo y debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para micro emulsión y corticosteroides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al producto o alguno de sus componentes. Debe ser prescrito solo por médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos, la información sobre el uso de inmunosupresores diferentes a ciclosporina y corticoides es limitada embarazo y lactancia, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Precauciones y advertencias:

Generales

Simulect debe ser prescrito únicamente por médicos avezados en la utilización de tratamientos inmunodepresores tras un trasplante de órgano.

Los pacientes que reciban tratamiento con Simulect deben ser atendidos en centros dotados de suficiente personal, de un laboratorio adecuado, de recursos médicos de apoyo y de medicamentos contra las reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han apreciado importantes reacciones de hipersensibilidad aguda (en menos de 24 horas), tanto en la exposición inicial a Simulect como en otra posterior, a saber, reacciones anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, fallo respiratorio y síndrome de fuga capilar. Si la hipersensibilidad es grave, se debe suspender el tratamiento con Simulect de forma inmediata y definitiva, es decir, no se debe administrar ninguna otra dosis. Se debe tener cautela a la hora de administrar nuevamente Simulect a un paciente. Se tienen cada vez más indicios de que ciertos pacientes son más propensos a padecer reacciones de hipersensibilidad. Se trata de pacientes a los que, tras la primera administración de Simulect, se ha debido interrumpir la inmunodepresión concomitante de forma prematura por diversas causas, por ejemplo, debido a que no se efectuó el trasplante

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





o a la pérdida temprana del injerto. En algunos de estos pacientes se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda al repetir la administración de Simulect en un trasplante ulterior.

Neoplasias e infecciones

Los pacientes con trasplante que reciben tratamientos inmunodepresores basados en asociaciones con o sin Simulect son más susceptibles de padecer trastornos linfoproliferativos (como linfomas) e infecciones oportunistas (como citomegalovirus). En los ensayos clínicos, la incidencia de infecciones oportunistas fue similar en los pacientes que recibían tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect. En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, no se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas y de trastornos linfoproliferativos entre los tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect.

Vacunas

No se dispone de datos sobre los efectos de las vacunas atenuadas o inactivas o sobre la transmisión de infecciones a través de vacunas atenuadas en los pacientes tratados con Simulect. No se recomienda la administración de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos) a los pacientes inmunodeprimidos. Estos pacientes pueden recibir vacunas inactivadas, pero la respuesta a la vacuna puede depender del grado de inmunodepresión.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Simulect ha sido objeto de cuatro estudios comparativos con placebo, con doble enmascaramiento y aleatorizados, realizados en pacientes con trasplante renal: en dos de estos estudios los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión y corticosteroides (346 y 380 pacientes); en otro estudio los pacientes recibieron al mismo tiempo ciclosporina para microemulsión, azatioprina y corticosteroides (340 pacientes), y en el cuarto, los pacientes recibieron concomitantemente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (123 pacientes).

Simulect también se comparó con un preparado de inmunoglobulinas policlonales dirigidas contra los linfocitos T (ATG/ALG) en un estudio comparativo con tratamiento activo realizado en pacientes que habían recibido un trasplante renal; todos los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (135 pacientes). Los datos de seguridad en pacientes pediátricos se obtuvieron de un estudio farmacocinético y farmacodinámico realizado sin enmascaramiento en receptores de trasplante renal (41 pacientes).

Incidencia de acontecimientos adversos: los datos indican que Simulect no produce más acontecimientos adversos que los que se observan en los receptores de un trasplante a consecuencia de sus enfermedades subyacentes y la administración simultánea de

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunodepresores y otros medicamentos. En los cuatro ensayos comparativos con placebo, los 590 pacientes tratados con la dosis recomendada de Simulect presentaron idéntica pauta de acontecimientos adversos que los 595 pacientes que recibieron el placebo. Simulect no aumentó la incidencia de acontecimientos adversos graves más que el placebo. La incidencia global de acontecimientos adversos asociados al tratamiento en la totalidad de pacientes de los estudios no fue significativamente diferente entre Simulect (7,1%-40%) y el placebo (7,6%-39%). En el estudio comparativo con tratamiento activo, menos pacientes con Simulect (11,4%) que con ATG/ALG (41,5%) padecieron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Antecedentes de uso en adultos: los acontecimientos registrados con mayor frecuencia (>20%) tras la biterapia o triterapia en ambos grupos de tratamiento (Simulect frente al placebo o ATG/ ALG) fueron: estreñimiento, infecciones de las vías urinarias, dolor, náuseas, edema periférico, hipertensión, anemia, cefalea, hiperpotasemia, hipercolesterolemia, complicación de la herida quirúrgica, incremento de peso, aumento de creatinina en sangre, hipofosfatemia, diarrea e infección de las vías respiratorias altas. Experiencia pediátrica: los acontecimientos más frecuentes (>20%) tras biterapias en ambas cohortes (<35 kg frente a ≥35 kg de peso) fueron: infecciones de las vías urinarias, hipertrichosis, rinitis, fiebre, hipertensión, infección de las vías respiratorias altas e infección vírica, septicemia y estreñimiento.

Incidencia de neoplasias malignas: en todos los estudios, la incidencia global de neoplasias malignas fue semejante entre los grupos que recibieron Simulect o el tratamiento de referencia. En términos generales se registró enfermedad linfoproliferativa o linfoma en el 0,1% (1/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 0,3% (2/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en ninguno de los pacientes tratados con ATG/ALG. Se comunicaron otros procesos malignos en el 1,0% (7/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 1,2% (7/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en el 4,6% (3/65) de los pacientes tratados con ATG/ALG.

No se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas o de trastornos linfoproliferativos entre Simulect (7%; 21/295) y el placebo (7%; 21/291) en un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de 5 años.

Incidencia de episodios infecciosos: la incidencia global y la pauta de episodios infecciosos entre los pacientes en biterapia y triterapia fueron similares entre los grupos de Simulect o del placebo (Simulect: 75,9%, placebo o ATG/ALG: 75,6%). La incidencia de infecciones graves fue similar en el grupo de Simulect y en los grupos que recibieron el medicamento de comparación (26,1% y

24,8%, respectivamente). La incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV) tras la administración de biterapias o triterapias fue similar en ambos grupos (14,6% frente a 17,3%). La incidencia y las causas de muerte tras una biterapia o triterapia fueron similares en los grupos de Simulect (2,9%) y del placebo o ATG/ALG (2,6%), siendo las infecciones

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la causa más común de muerte en ambos grupos de tratamiento (Simulect: 1,3%, placebo o ATG/ALG: 1,4%). En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, la frecuencia y causa de muertes fueron similares en ambos grupos terapéuticos (Simulect: 15%, placebo: 11%), la causa principal de muerte fueron las anomalías cardíacas, como la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio (Simulect: 5%, placebo: 4%).

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto Las comunicaciones espontáneas efectuadas desde la comercialización del producto han permitido identificar las reacciones adversas siguientes, presentadas por clase de órgano, aparato o sistema.

Como estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar su frecuencia con exactitud.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad o anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, fallo cardíaco, hipotensión, taquicardia, fallo respiratorio, síndrome de fuga capilar, síndrome de liberación de citocinas.

Interacciones:

Simulect es una inmunoglobulina, de modo que no cabe esperar que ocurran interacciones farmacológicas de carácter metabólico.

Comedicación habitual en los trasplantes de órganos

En los ensayos clínicos se han administrado junto a Simulect otros medicamentos de uso habitual en los trasplantes de órgano –además de la ciclosporina para microemulsión, corticoesteroides, azatioprina y micofenolato mofetilo–, sin que jamás se observara un aumento de efectos adversos. Entre esos medicamentos figuran antivíricos, antibacterianos y antimicóticos sistémicos, analgésicos y antihipertensores tales como los betabloqueantes o los antagonistas del calcio y los diuréticos.

En los estudios de fase III originales, en los tres primeros meses que siguieron al trasplante, el 14% de los pacientes del grupo de Simulect y el 27% de los pacientes del grupo del placebo padecieron episodios de rechazo agudo que debieron tratarse con anticuerpos (OKT 3 o ATG/ALG), sin que se observara un incremento de acontecimientos adversos ni de infecciones en el grupo de Simulect con respecto al placebo. En tres ensayos clínicos se ha investigado el uso de Simulect asociado a triterapias a base de azatioprina o de micofenolato mofetilo. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 22% en promedio cuando se añadió azatioprina a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 51% en promedio cuando se añadió micofenolato mofetilo a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticoesteroides. El uso de Simulect como parte de una triterapia con azatioprina o micofenolato mofetilo no incrementó los acontecimientos adversos ni las infecciones más que el placebo.

Anticuerpos humanos antimurínicos

En un ensayo clínico donde participaron 172 pacientes tratados con Simulect se observó la formación de anticuerpos humanos antimurínicos, sin valor diagnóstico de la tolerabilidad clínica. La incidencia fue de 2/138 en los pacientes no expuestos a muromonab-CD3 y de 4/34 en los pacientes que recibieron muromonab-CD3 de forma simultánea. El uso de Simulect no impide la administración subsiguiente de un tratamiento con preparados de anticuerpos dirigidos contra linfocitos murinos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Posología

Población destinataria general

Adultos

La dosis total convencional es de 40 mg, que se reparte en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis de 20 mg se proporciona en las dos horas que preceden al trasplante quirúrgico. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante.

La segunda dosis de 20 mg se administra cuatro días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (1-17 años)

En los pacientes pediátricos que pesan menos de 35 kg, la dosis total recomendada es de 20 mg, repartida en dos dosis de 10 mg cada una. En los pacientes pediátricos que pesen 35 kg o más se recomienda una dosis idéntica a la de los adultos, a saber, 40 mg en total, repartida en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis debe administrarse durante las dos horas que preceden al trasplante. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante. La segunda dosis debe administrarse 4 días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque se dispone de escasos datos sobre el uso de Simulect en personas de edad avanzada, no existen pruebas de que estos pacientes requieran una posología diferente de la de adultos más jóvenes.

Modo de administración

Una vez reconstituido, Simulect puede administrarse en infusión intravenosa durante 20-30 minutos o en bolo intravenoso. En el apartado instrucciones de uso y manipulación se proporciona información sobre la reconstitución de Simulect.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012115 emitido mediante Acta No. 12 de 2019, numeral 3.6.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Ene-2014 allegada mediante radicado No. 20191090425
- Información para prescribir versión Ene-2014 allegada mediante radicado No. 20191090425
- Declaración Sucinta versión Ene 2014 allegada mediante radicado No. 20191090425

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.10. GAZYVA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 1000 mg/40 mL

Expediente : 20065694
Radicado : 20191106031 / 20201007210
Fecha : 16/01/2020
Interesado : Roche

Composición: Cada vial de 40 mL contiene 1000 mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

GAZYVA en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Linfoma folicular

GAZYVA en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rituximab o con un régimen que contuviera rituximab, o después del mismo.

GAZYVA en combinación con quimioterapia, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadio III o IV, o enfermedad voluminosa en estadio II (definida como diámetro tumoral mayor o igual que 7 centímetros) ECOG 0-1 que no hayan sido tratados previamente.

Contraindicaciones:

GAZYVA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IgE) al obinituzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Generales

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibían GAZYVA fueron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) que ocurrieron predominantemente durante la infusión de los 1000 mg iniciales.

En los pacientes con LLC en los que se aplicaron las medidas combinadas para la prevención de las RRI (corticosteroide adecuado, analgésico/antihistamínico por vía oral, omisión de la medicación antihipertensora) se observó una incidencia reducida de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grado 3-4 (que se basaron en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación. Se deben adoptar medidas de mitigación para reducir las RRI. La incidencia y la intensidad de los síntomas relacionados con la infusión disminuyeron

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sustancialmente después de infundir los 1000 mg iniciales; la mayoría de los pacientes no presentaron RRI durante las administraciones posteriores de GAZYVA.

En la mayoría de los pacientes, independientemente de la indicación, las RRI fueron de leves a moderadas y pudieron tratarse reduciendo la velocidad de infusión o suspendiendo temporalmente la primera infusión; no obstante, también se han notificado casos de RRI graves y potencialmente mortales que requirieron tratamiento sintomático. Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones alérgicas mediadas por IgE (por ejemplo: anafilaxia). Los pacientes con una carga tumoral elevada o con una cifra elevada de linfocitos circulantes en la LLC ($>25 \times 10^9/l$) pueden tener un riesgo elevado de sufrir RRI graves; en la tabla 4 (Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión) se indica cómo tratar las RRI según el grado de la reacción.

Los pacientes no deben recibir más infusiones de GAZYVA si sufren:

- ☐ síntomas respiratorios agudos potencialmente mortales,
- ☐ una RRI de grado 4 (es decir, potencialmente mortal) o
- ☐ un segundo episodio de una RRI de grado 3 (prolongada o recidivante) (tras reanudar la primera infusión o durante una infusión posterior).

Durante toda la infusión y el periodo posterior a ella, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con afecciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Durante las infusiones I.V. de GAZYVA los pacientes pueden presentar hipotensión arterial, por lo que se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión, durante cada infusión de GAZYVA y en la primera hora después de concluir la administración. Si el paciente presenta un riesgo agudo de crisis hipertensiva, habrán de sopesarse los beneficios y los riesgos de suspender temporalmente la medicación antihipertensora.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de inicio inmediato (por ejemplo, anafilaxia) y de inicio tardío (por ejemplo, enfermedad del suero) en pacientes tratados con GAZYVA. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante o después de una infusión (por ejemplo: síntomas que suelen ocurrir tras una exposición anterior y muy raras veces con la primera infusión), se detendrá la infusión y se suspenderá el tratamiento definitivamente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida no deben recibir tratamiento con GAZYVA. Clínicamente, la hipersensibilidad puede ser difícil de diferenciar de las reacciones relacionadas con la infusión.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) con GAZYVA. Los pacientes a los que se considera en riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral —por ejemplo: los pacientes con una gran carga tumoral o una cifra de linfocitos circulantes alta ($>25 \times 10^9/l$) o insuficiencia renal (ClCr <70 ml/min) o cualquier combinación de estas condiciones— deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y la administración de uricostáticos (por ejemplo: alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (por ejemplo: rasburicasa), antes de comenzar la infusión de GAZYVA, tal como se describe en el apartado 2.2 Posología y forma de administración. Durante los primeros días del tratamiento se vigilará estrechamente a todos los pacientes a los que se considere en riesgo, centrándose especialmente en la función renal y en los valores de potasio y de ácido úrico. Se debe seguir cualquier guía adicional conforme a las prácticas habituales. Para tratar el síndrome de lisis tumoral, es preciso corregir las alteraciones electrolíticas, controlar la función renal y el balance hídrico, así como administrar tratamiento complementario, incluida la diálisis, tal como se ha indicado.

Neutropenia

Se han descrito casos de neutropenia grave y potencialmente mortal, incluida la neutropenia febril, durante el tratamiento con GAZYVA. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que presenten neutropenia, realizando análisis regularmente hasta que se resuelva. Si fuera necesario administrar tratamiento, se hará de acuerdo con las pautas locales, y se planteará la conveniencia de administrar factores estimulantes de las colonias de granulocitos. Si hay signos de infección concomitante, se instaurará el tratamiento que proceda. También pueden darse casos de neutropenia de inicio tardío (que tuvieron lugar 28 días después de finalizar el tratamiento) o neutropenia prolongada (que persistieron más de 28 días después de haber finalizado o suspendido el tratamiento).

Trombocitopenia

Durante el tratamiento con GAZYVA se han observado casos de trombocitopenia grave y potencialmente mortal, incluida la trombocitopenia aguda (que tuvieron lugar en un plazo de 24 horas después de la infusión). También se han descrito eventos hemorrágicos mortales en el ciclo 1 en pacientes tratados con GAZYVA. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los episodios hemorrágicos.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar la trombocitopenia, en especial durante el primer ciclo; se realizarán regularmente análisis hasta que el episodio se resuelva, y se planteará la conveniencia de retrasar la administración de la dosis en caso de trombocitopenia grave o potencialmente mortal. Se deja a discreción del médico responsable la decisión de transfundir hemoderivados (es decir, plaquetas) conforme a las

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prácticas del centro. También se debe tener en cuenta, sobre todo durante el primer ciclo, el uso de cualquier medicamento administrado concomitantemente que pueda empeorar los eventos relacionados con la trombocitopenia, como los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes.

Empeoramiento de las afecciones cardíacas preexistentes

En pacientes con cardiopatías, se han registrado casos de arritmias (como la fibrilación auricular y la taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca al ser tratados con GAZYVA. Estos eventos pueden formar parte de una RRI y a veces son mortales, por lo que se vigilará estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Además, se debe hidratar con cuidado a estos pacientes para evitar una posible hipervolemia.

Infecciones

GAZYVA no debe administrarse si existe una infección activa, y se procederá con cautela al plantear la posibilidad de usarlo en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas. Pueden producirse graves infecciones bacterianas, fúngicas o víricas (en este último caso, de nueva aparición o reactivaciones) durante el tratamiento con GAZYVA y después de concluirlo. Se han notificado casos de infecciones mortales.

En los estudios en pacientes con linfoma folicular, se observó una incidencia elevada de infecciones en todas las fases de dichos estudios, incluido el seguimiento; la mayor incidencia se observó durante el mantenimiento. En la fase de seguimiento, las infecciones de grado 3-5 se observaron más en los pacientes que recibieron GAZYVA más bendamustina en la fase de inducción.

Reactivación de la hepatitis B

En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, incluido GAZYVA, puede producirse la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en ocasiones da lugar a una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con GAZYVA, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados, según las pautas locales. No se debe tratar con GAZYVA a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con GAZYVA. Se planteará el diagnóstico de LMP en cualquier paciente que presente nuevas manifestaciones neurológicas o cambios de las manifestaciones neurológicas preexistentes. Los síntomas de LMP son inespecíficos y pueden variar dependiendo de la región del encéfalo afectada. Son comunes los síntomas motores, con signos de afectación corticoespinal (por ejemplo: debilidad muscular, parálisis y trastornos sensitivos), las anomalías sensitivas, los síntomas cerebelosos y los defectos del campo visual. Pueden producirse algunos signos y síntomas considerados como «corticales» (por ejemplo, afasia o desorientación visuoespacial). La evaluación de la LMP comprende, entre otras medidas, la consulta con un neurólogo, una exploración mediante resonancia magnética nuclear (RMN) encefálica y una punción lumbar (análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar el ADN del virus JC). Se interrumpirá el tratamiento con GAZYVA durante la investigación de una posible LMP, y se suspenderá definitivamente si se confirma el diagnóstico. También se debe plantear la suspensión o la reducción de la dosis de cualquier quimioterapia o tratamiento inmunosupresor administrados concomitantemente. Se remitirá al paciente a un neurólogo para que éste evalúe y trate la LMP.

Vacunación

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos o atenuados después del tratamiento con GAZYVA, y no se recomienda utilizar vacunas de virus vivos durante el tratamiento hasta que no se haya normalizado la cifra de linfocitos B.

Exposición intrauterina a GAZYVA y vacunación de los lactantes con vacunas elaboradas con virus vivos:

Dada la posibilidad de depleción de los linfocitos B en lactantes cuyas madres han estado expuestas a GAZYVA durante el embarazo, se debe consultar con el médico del niño respecto a la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos y el momento de aplicarlas. Se debe plantear la posibilidad de retrasar la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos de los lactantes cuyas madres hayan estado expuestas a GAZYVA durante el embarazo hasta que la cifra de linfocitos B de los lactantes se encuentre dentro del intervalo normal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios de los efectos de GAZYVA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan los síntomas.

Pruebas de laboratorio

Ver Advertencias y precauciones generales.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Se llevaron a cabo ensayos clínicos en pacientes con diversas neoplasias hemáticas (por ejemplo, LLC y LNH de baja malignidad) y a los que se había tratado con GAZYVA, predominantemente en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP, clorambucilo o bendamustina). En este apartado, se presenta el perfil de seguridad observado en la población de los ensayos clínicos de aproximadamente 4900 pacientes.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- ☐ Reacciones relacionadas con la infusión, que son más frecuentes en los pacientes con LLC
- ☐ Síndrome de lisis tumoral, que es más frecuente en los pacientes con una masa tumoral elevada, una cifra de linfocitos circulantes alta o insuficiencia renal
- ☐ Trombocitopenia, que puede ser mortal en el ciclo 1

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los diversos ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con GAZYVA fueron las de reacciones relacionadas con la infusión, neutropenia, diarrea, estreñimiento y tos. En la tabla 5 se enumeran las reacciones adversas asociadas al uso de GAZYVA en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia en múltiples indicaciones. Las reacciones adversas enumeradas en esta tabla se encuentran en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\% - < 10\%$) e infrecuentes ($\geq 0,1\% - < 1\%$). Las reacciones adversas se agregan a la categoría apropiada de la tabla siguiente según la incidencia máxima observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de categorías MedDRA (clase de órgano o sistema afectado)

Tabla 5 Reacciones adversas

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacciones relacionadas con la infusión [†]	21,2 [47]	71,6 [81]	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	46,8 [81]	50,7 [81]	Muy frecuente
Trombocitopenia	11,2 [47]	15,4 [47]	Muy frecuente
Anemia	7,2 [64]	12,4 [47]	Muy frecuente
Leucopenia	8,7 [81]	12,5 [81]	Muy Frecuente
Dolor en un ganglio linfático	0	2,1 [64]	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias altas	2,1 [64]	22,1 [81]	Muy frecuente
Sinusitis	1,0 [64]	11,9 [64]	Muy frecuente
Herpes zóster	1,6 [81]	11,0 [81]	Muy frecuente
Neumonía	5,4 [81]	10,9 [81]	Muy frecuente
Infección urinaria	3,1 [64]	10,9 [81]	Muy frecuente
Rinitis	<1 [81]	8,3 [81]	Frecuente
Rinofaringitis	<1 [16]	8,8 [64]	Frecuente
Faringitis	0	4,3 [81]	Frecuente
Herpes bucal	<1 [81]	6,3 [81]	Frecuente
Gripe	<1 [81]	5,2 [81]	Frecuente
Infección pulmonar	1,4 [81]	3,1 [64]	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	2,4 [81]	20,3 [81]	Muy frecuente
Astenia	1,0 [64]	11,3 [64]	Muy frecuente
Dolor torácico	<1 [81]	4,6 [64]	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	<1 [81]	30,8 [81]	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	<1 [64]	9,6 [81]	Frecuente
Congestión nasal	0	7,2 [64]	Frecuente
Rinorrea	0	4,1 [64]	Frecuente

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 % [Referencia]	Todos los grados % [Referencia]	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	1,0 [84]	7,2 [84]	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	1,8 [18]	4,2 [18]	Frecuente
Hiperuricemia	<1 [84, 81]	3,7 [81]	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	<1 [18, 47]	15,9 [81]	Muy frecuente
Dolor de espalda	<1 [81]	13,5 [81]	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	1,0 [84]	8,8 [84]	Frecuente
Dolor óseo	<1 [81]	5,3 [81]	Frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	<1 [18, 47]	2,5 [47]	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	<1 [81]	14,3 [81]	Muy frecuente
Ansiedad	<1 [81]	6,2 [81]	Frecuente
Depresión	<1 [81]	4,7 [81]	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disuria	<1 [84]	2,7 [81]	Frecuente
Incontinencia urinaria	<1 [84]	2,8 [84]	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	1,7 [47]	6,2 [81]	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Cifra disminuida de neutrófilos	2,1 [47]	2,1 [47]	Frecuente
Peso aumentado	0	2,1 [47]	Frecuente
Cifra disminuida de leucocitos	2,1 [47]	2,1 [47]	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Insuficiencia cardíaca	1,2 [47]	2,1 [84]	Frecuente
Fibrilación auricular	1,1 [81]	2,8 [81]	Frecuente
Trastornos oculares			
Hiperemia ocular	0	2,1 [84]	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas de la piel	1,2 [47]	2,1 [47]	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	<1 [81]	32,4 [81]	Muy frecuente
Diarrea	2,5 [47]	28,4 [81]	Muy frecuente
Dispepsia	0	8,8 [81]	Frecuente
Colitis	1,0 [84]	2,1 [84]	Frecuente
Hemorroides	<1 [81]	2,3 [8]	Frecuente



Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 % [Referencia]	Todos los grados % [Referencia]	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	0	12,6 [81]	Muy frecuente
Prurito	<1 [81]	10,6 [81]	Muy frecuente
Sudores nocturnos	<1 [81]	4,3 [81]	Frecuente
Eccema	0	2,6 [84]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	<1 [81]	16,8 [81]	Muy frecuente

‡ Definido como cualquier evento adverso que se produjera durante la infusión o en las 24 horas siguientes

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Los síntomas asociados a RRI que se notificaron con mayor frecuencia (≥ 5 %) fueron: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos, fatiga, escalofríos, pirexia, hipotensión arterial, rubefacción, hipertensión arterial, taquicardia, disnea y malestar torácico. También se han notificado casos de síntomas respiratorios, como broncoespasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancias, edema laríngeo, y de síntomas cardíacos, como la fibrilación auricular.

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de RRI fue del 65 % en la infusión de los 1000 mg iniciales de GAZYVA (20 % de los pacientes sufrieron RRI de grado 3-4). En general, el 7% de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la retirada de GAZYVA. La incidencia de RRI con las infusiones posteriores fue del 3 % con la segunda dosis de 1000 mg y del 1 % posteriormente. No se notificaron RRI de grado 3-5 después de las infusiones de los 1000 mg iniciales del ciclo 1.

En los pacientes en los que se aplicaron las medidas recomendadas para la prevención de las RRI, se observó una disminución de la incidencia de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grado 3-4 (que se basan en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Linfoma no Hodgkiniano

En el ciclo 1, la incidencia global de RRI fue mayor en los pacientes que recibieron GAZYVA más quimioterapia que en los pacientes del grupo de comparación. En los pacientes que recibieron GAZYVA más quimioterapia, la mayor incidencia de RRI se registró el día 1, y disminuyó gradualmente en las infusiones posteriores.

Esta tendencia decreciente se mantuvo durante el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA solo. En total, el 3 % de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la suspensión del tratamiento con GAZYVA.

Neutropenia e infecciones:

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo de GAZYVA más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo; la neutropenia remitió espontáneamente o con la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y del 37 % en el grupo de rituximab más clorambucilo (se registraron eventos de grado 3-5 en el 12 % y 14 %, respectivamente, y los eventos mortales se registraron en <1 % en ambos grupos de tratamiento).

También se notificaron casos de neutropenia prolongada (2 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y 4 % en el grupo de rituximab más clorambucilo) y de neutropenia de inicio tardío (16 % en el grupo de GAZYVA más clorambucilo y 12 % en el grupo de rituximab más clorambucilo).

Linfoma no Hodgkiniano

En el grupo de GAZYVA más quimioterapia, la incidencia de neutropenia fue mayor que en el grupo de comparación, con un riesgo elevado durante el periodo de inducción. La incidencia de neutropenia prolongada y de neutropenia de inicio tardío en el grupo de GAZYVA más quimioterapia fue del 3 % y del 7 %, respectivamente. La incidencia de infección fue del 78 % en el grupo de GAZYVA más quimioterapia (los eventos de grado 3-5 se registraron en el 22 % y los eventos mortales en el 3 % de los pacientes). En los pacientes que recibieron profilaxis con factores estimulantes de las colonias de granulocitos la incidencia de infecciones de grado 3-5 fue menor.

Trombocitopenia y eventos hemorrágicos:

Leucemia linfocítica crónica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el grupo de GAZYVA más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo, especialmente durante el primer ciclo. El 4 % de los pacientes tratados con GAZYVA más clorambucilo sufrieron una trombocitopenia aguda (que tuvo lugar en las 24 horas siguientes a la infusión de GAZYVA. La incidencia total de episodios hemorrágicos fue similar en el grupo tratado con GAZYVA y en el grupo que recibió rituximab. El número de episodios hemorrágicos mortales estaba equilibrado entre los grupos de tratamiento; sin embargo, todos los eventos en pacientes tratados con GAZYVA se notificaron en el ciclo 1. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los eventos hemorrágicos.

Linfoma no Hodgkiniano

La trombocitopenia fue más frecuente durante el ciclo 1 en el grupo que recibió GAZYVA más quimioterapia. La trombocitopenia que tuvo lugar durante la infusión o en un plazo de hasta 24 horas después de que ésta concluyera (trombocitopenia aguda) se observó más frecuentemente en pacientes tratados con GAZYVA más quimioterapia que en el grupo de comparación pertinente. La incidencia de eventos adversos hemorrágicos fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los eventos hemorrágicos y los eventos hemorrágicos de grado 3-5 se registraron en el 11 % y el 5 % de los pacientes, respectivamente. Aunque los eventos hemorrágicos mortales afectaron a menos del 1 % de los pacientes, ninguno de estos eventos adversos mortales tuvo lugar en el ciclo 1.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con AZYVA.

Reactivación de la hepatitis B: Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con GAZYVA.

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes: Se han notificado casos de eventos cardíacos mortales en pacientes tratados con GAZYVA.

Perforación gastrointestinal: Se ha referido casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con GAZYVA, principalmente en el LNH.

Tratamiento de mantenimiento de los pacientes con LNH de baja malignidad:

En el estudio GAO4753g, los pacientes del grupo de la bendamustina recibieron únicamente 6 meses de tratamiento de inducción, mientras que los pacientes del grupo de GAZYVA más bendamustina siguieron bajo tratamiento de mantenimiento con GAZYVA después del período de inducción. Durante el período de mantenimiento con GAZYVA, las reacciones adversas más frecuentes fueron las siguientes: tos (14,7 %), infecciones de las

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vías respiratorias altas (11,9 %), neutropenia (10,5 %), sinusitis (9,8 %), diarrea (8,4 %), reacciones relacionadas con la infusión (8,4 %), náuseas (7,7 %), fatiga (7,7 %), bronquitis (7,0 %), artralgia (7,0 %), rinofaringitis (6,3 %), infecciones urinarias (6,3 %) y pirexia (5,6 %). Las reacciones adversas de grado 3-5 más frecuentes fueron las siguientes: neutropenia (9,8 %), así como anemia, neutropenia febril, trombocitopenia, septicemia, infección de las vías respiratorias altas e infección urinaria (todas ellas con una frecuencia del 1,4 %).

Alteraciones analíticas

Poco después de la primera infusión de GAZYVA se ha observado una elevación transitoria de las enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina). Para obtener más información, véase el apartado anterior, Información sobre determinadas reacciones adversas - Neutropenia y Trombocitopenia.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas, aunque se han llevado a cabo algunos subestudios de interacciones farmacológicas de GAZYVA con bendamustina, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona), FC (fludarabina, ciclofosfamida) y clorambucilo. La administración concomitante de GAZYVA no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la bendamustina, de FC o de alguno de los componentes del régimen CHOP; por otra parte, no se observaron efectos aparentes de la bendamustina, FC, el clorambucilo o CHOP en la farmacocinética de GAZYVA. No puede descartarse el riesgo de interacciones con otros medicamentos que esté recibiendo el paciente.

Vía de administración: Infusión intravenosa (I.V.)

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Instrucciones generales

GAZYVA se administrará en infusión I.V. a través de una vía exclusiva, en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario con experiencia. La infusión de GAZYVA no debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida (embolada). Como vehículo de la infusión se usará una solución isotónica de cloruro de sodio al 0,9 %.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Profilaxis y premedicación para prevenir el síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se considera que los pacientes con una gran carga tumoral o una cifra de linfocitos circulantes alta ($>25 \times 10^9/l$) o insuficiencia renal ($ClCr <70 \text{ ml/min}$) corren el riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral y deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y la administración de uricostáticos (por ejemplo: alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (por ejemplo: rasburicasa), antes de comenzar la infusión de GAZYVA según la práctica habitual. Si se considera pertinente, los pacientes seguirán recibiendo profilaxis repetida antes de cada infusión posterior.

Profilaxis y premedicación para prevenir las reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

En la tabla 1 se detalla la premedicación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión. Se recomienda la premedicación con corticosteroides en los pacientes con linfoma folicular; dicha premedicación es obligatoria en los pacientes con LLC en la primera infusión. A continuación, se describe la premedicación que debe administrarse en las siguientes infusiones y otro tipo de premedicación.

Al administrar las infusiones I.V. de GAZYVA puede producirse hipotensión arterial como síntoma de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión, durante cada infusión de GAZYVA y en la primera hora después de concluir de la administración.

Tabla 1 Premedicación que debe administrarse antes de la infusión de GAZYVA para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que necesitan premedicación	Premedicación	Forma de administración
Ciclo 1: LLC Día 1 Día 2 LF Día 1	Todos los pacientes	Corticosteroide i.v. ^{1,2}	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA
		Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico ⁴	
Todas las infusiones posteriores: LLC y LF	Pacientes sin RRI durante la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
	Pacientes con una RRI (grado 1 o 2) con la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico ⁴	
	Pacientes con una RRI de grado 3 con la infusión anterior O Pacientes con una cifra de linfocitos $>25 \times 10^9/l$ antes del siguiente tratamiento	Corticosteroide i.v. ¹	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA
		Analgésico/antipirético por vía oral ³	

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Antihistamínico ⁴	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
--	--	------------------------------	--

¹ 100 mg de prednisona/prednisolona o 20 mg de dexametasona o bien 80 mg de metilprednisolona.

No se debe usar la hidrocortisona, dado que no ha sido efectiva en lo que respecta a la reducción de las tasas de RRI.

² Si se administra un esquema de quimioterapia que contenga un corticosteroide el mismo día que GAZYVA, el corticosteroide puede administrarse por vía oral si se hace al menos 60 min antes de la infusión de GAZYVA, en cuyo caso no es necesaria la administración de un corticosteroide i.v. adicional como premedicación.

³ Por ejemplo, 1000 mg de paracetamol.

⁴ Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

Posología habitual

Leucemia linfocítica crónica (en combinación con clorambucilo¹)

Ciclo 1

La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg administrados durante el día 1 y el día 2, así como el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 2.

Deben prepararse dos bolsas de infusión para la primera dosis de 100 mg de la primera infusión y 900 mg para la segunda infusión. Si la administración de la dosis de 100 mg concluye sin que sea preciso modificar la velocidad de infusión o sin interrupciones, la dosis de 900 mg puede administrarse el mismo día (sin retrasar la dosis), siempre que durante toda la infusión se cuente con el tiempo, las condiciones y la supervisión médica pertinentes. Si al administrar los 100 mg iniciales fuera necesario modificar la velocidad de infusión o interrumpir la administración, la infusión de la dosis de 900 mg se administrará al día siguiente (v. tabla 2).

Ciclos 2-6

La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg, administrados el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA en los pacientes con LLC

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de Infusión
Ciclo 1	Día 1	100 mg	Se administra a una velocidad de 25 mg/h durante 4 horas. No se debe aumentar la velocidad de Infusión.
	Día 2 o bien Día 1 (continuación)	900 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la Infusión previa, se debe administrar a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de Infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Si el paciente sufre una RRI durante la Infusión previa, se comenzará la administración a una velocidad de 25 mg/h. La velocidad de Infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la Infusión previa, administrada a una velocidad de Infusión final fuera ≥ 100 mg/h, las Infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2-6	Día 1	1000 mg	Si el paciente sufre una RRI durante la Infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de Infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

¹ V. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia para obtener información sobre la dosis de clorambucilo.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis diferidas u omitidas (LLC)

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento previsto para GAZYVA debe mantenerse entre las dosis.

Linfoma folicular

La dosis recomendada de GAZYVA es de 1000 mg, administrados por vía I.V. tal como se indica en la tabla 3.

Pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo

En los pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, GAZYVA debe administrarse con quimioterapia del siguiente modo:

- ☐ Seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina² o,
- ☐ Seis ciclos de 21 días en combinación con CHOP, seguidos por 2 ciclos adicionales de GAZYVA solo o,
- ☐ Ocho ciclos de 21 días en combinación con CVP.

Los pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento y que presenten una respuesta completa o parcial al tratamiento con GAZYVA más quimioterapia seguirán recibiendo GAZYVA (1000 mg) solo, como tratamiento de mantenimiento, cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

Linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

En los pacientes con linfoma folicular que han presentado una recidiva después del tratamiento con rituximab o con una pauta terapéutica que contenga rituximab, o aquellos que no responden a este tratamiento, GAZYVA debe administrarse en 6 ciclos de 28 días en combinación con bendamustina.

Los pacientes con linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento que presenten una respuesta completa o parcial o tengan una enfermedad estable deben seguir recibiendo GAZYVA solo, en dosis de 1000 mg, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

Tabla 3 Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA en los pacientes con LF

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión Consúltense en la tabla 4 el tratamiento de las RRI que se producen durante la infusión.
Ciclo 1	Día 1	1000 mg	Se administra a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produce ninguna RRI o se produce una RRI de grado 1 durante la infusión previa, administrada a una velocidad de infusión final fuera ≥ 100 mg/h, las infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1	1000 mg	
Mantenimiento de los pacientes con LF	Cada 2 meses hasta la progresión o hasta 2 años	1000 mg	Si el paciente sufre una RRI de grado 2 o superior durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Véase 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia para más información sobre la dosis de bendamustina.

Dosis diferidas u omitidas (LF)

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se omitirá ni se esperará hasta la siguiente dosis prevista.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si antes del día 8 del ciclo 1 o del día 15 del ciclo 1 se producen reacciones adversas que exijan retrasar el tratamiento, dichas dosis deben administrarse tras la resolución de las reacciones adversas. En tales casos, todas las visitas posteriores y el inicio del ciclo 2 se moverán para adaptarse al retraso del ciclo 1.

Durante el mantenimiento, se debe mantener la pauta posológica original en las dosis subsiguientes.

Ajustes posológicos durante el tratamiento (todas las indicaciones)

No se recomienda reducir la dosis de GAZYVA.

Para el tratamiento de los eventos adversos sintomáticos (incluidas las RRI), véanse la tabla 4, a continuación, y el apartado 2.4 Advertencias y precauciones.

Tabla 4 Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado 4 (potencialmente mortales)	Se debe detener la infusión y suspender permanentemente el tratamiento.
Grado 3 (graves)	• Se debe interrumpir temporalmente la infusión y tratar los síntomas. • Cuando hayan remitido los síntomas, se reanudará la infusión a una velocidad que sea como máximo la mitad de la velocidad previa (la velocidad que se estuviera utilizando en el momento en que se produjo la RRI). • Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2 y 3). ◦ En los pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más. • Se debe interrumpir la infusión y suspender permanentemente el tratamiento si el paciente sufre por segunda vez una RRI de grado 3.
Grado 1-2 (leves y moderadas)	• Se reducirá la velocidad de infusión y se tratarán los síntomas. • Cuando se hayan resuelto los síntomas, se continuará la infusión. • Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2 y 3). ◦ En los pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pautas posológicas especiales

Niños

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA en menores de 18 años.

Ancianos

No es preciso ajustar la dosis en los mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de GAZYVA en pacientes con un ClCr <30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014983 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 numeral 3.6.8, para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201007210

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.11. AVAXIM® 80 U PEDIATRICO

Expediente : 19939796
Radicado : 20191244409
Fecha : 09/12/2019
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada 0.5 mL de suspensión contienen 80 AgU de virus inactivado de la Hepatitis A, cepa GMB cultivada en células diploides humanas MRC-5

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO se indica para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis A en niños entre 12 meses y 15 años de edad inclusive.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a uno de los excipientes, a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas, debido a su utilización durante la fabricación).
- Hipersensibilidad después de una inyección anterior de esta vacuna.
- La vacunación se debe posponer en caso de enfermedad febril aguda grave.

Precauciones y advertencias:

Como en el caso de cualquier vacuna inyectable, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una eventual reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja, especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como problemas transitorios de la visión, parestias y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO no se ha estudiado en pacientes que presentan una inmunidad disminuida.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia pueden inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Por lo tanto, se recomienda esperar el fin del tratamiento para vacunar o verificar la adecuada protección del sujeto. Sin embargo, se recomienda la vacunación de sujetos que presentan inmunodepresión crónica, tal como una infección con VIH, a pesar de que la respuesta en anticuerpos podría ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El efecto de la administración de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO durante el período de incubación de la hepatitis A no se ha documentado. En este caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado hasta ahora ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, la vacunación podría no generar una respuesta protectora en ciertas personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por los virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

En cada clase de sistemas de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar, según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$) incluidos los casos aislados.

Durante los estudios clínicos, más de 3500 niños de 12 meses a 15 años de edad fueron vacunados con esta vacuna (unas 7000 dosis fueron administradas).

Todas las reacciones adversas fueron moderadas y limitadas a los primeros días después de la vacunación con regresión espontánea. Se han informado reacciones más raramente después de la administración de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis. Sin embargo, como para toda especialidad farmacéutica, es posible que se informen reacciones adversas más raras durante una utilización más amplia de la vacuna.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: disminución del apetito

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos
Frecuente: irritabilidad, insomnio

Trastornos del sistema nervioso
Frecuente: cefaleas

Trastornos gastrointestinales
Frecuente: dolores abdominales, diarreas, náuseas, vómitos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuente: artralgia, mialgia

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración
Frecuente: reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, edema o induración, fiebre, astenia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuente: erupción, urticaria

Experiencia posterior a la comercialización

Con base en notificaciones espontáneas, las siguientes reacciones adversas también se han informado durante el uso comercial de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO. Estas reacciones se han informado con muy poca frecuencia; sin embargo, se desconoce la incidencia exacta (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso
Síncope vasovagal en respuesta a la inyección

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. No se modifican las tasas de seroprotección, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando se administra esta vacuna sola.

En caso de administración simultánea, esta vacuna, no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa. Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, en dos lugares separados, con el refuerzo de las vacunas de rutina del niño durante su segundo año de vida, o sean las vacunas conteniendo una o varias valencias tal y como: difteria, tétanos, pertussis (acelular o de gérmenes enteros), Haemophilus influenzae de tipo B y poliomiелitis inactivada u oral.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La vacuna se puede administrar simultáneamente, pero en dos lugares de inyección diferentes, con una vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola. Esta vacuna puede utilizarse como refuerzo en personas que hayan sido primovacunadas con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población pediátrica

Vacunación primaria: La vacunación primaria queda garantizada por una dosis de vacuna de 0,5 ml.

Refuerzo: Se recomienda una dosis de refuerzo de 0,5 ml para asegurar una protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo deberá administrarse de preferencia de 6 a 36 meses después de la dosis de vacunación primaria, pero podrá administrarse hasta 7 años después de esta vacunación primaria.

Datos disponibles relativos a la vacunación con AVAXIM 80 U PEDIATRICO muestran que después de las dos dosis del calendario inicial de vacunación, no es necesaria ninguna otra vacunación de refuerzo en individuos inmunocompetentes, lo cual concuerda con las recomendaciones oficiales.

Forma de administración

Esta vacuna se debe administrar por vía intramuscular.

El lugar de inyección recomendado es la región del deltoides.

Excepcionalmente, la vacuna puede administrarse por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o pacientes con riesgo de hemorragia.

La vacuna no se debe administrar en el músculo glúteo debido a la cantidad variable de tejido graso de esta región, que podría provocar variabilidad en la eficacia de la vacuna.

No inyectar por vía intravascular: asegurarse de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo.

No inyectar por vía intradérmica.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191244409
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20191244409

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.12. ACTEMRA® SOLUCIÓN INYECTABLE 162 mg / 0.9 mL

Expediente : 20062328
Radicado : 20191244421
Fecha : 09/12/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0.9 mL contiene 162 mg de Tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Tocilizumab en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP) en pacientes de dos o más años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con Metotrexato. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al Metotrexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tocilizumab está indicado para el tratamiento de arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a la terapia con glucocorticoides.

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes de dos o más años de edad. Puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes. Infecciones graves y activas.

Precauciones y advertencias:

Todas las indicaciones

Infecciones

En pacientes tratados con inmunodepresores, incluido el tocilizumab, se han descrito infecciones graves, y a veces mortales. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, se suspenderá la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

Se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo tratamientos biológicos contra la AR, la AIJp o la AIJp de grado moderado o grave para detectar infecciones graves, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de inflamación aguda asociada a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes y a los padres o tutores de los menores con AIJp o AIJs que debe consultar de inmediato a un profesional sanitario si apareciera algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se instaure el tratamiento adecuado.

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab se usará con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Se evaluará cuanto antes a los pacientes

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con síntomas que puedan indicar una diverticulitis complicada, como el dolor abdominal, a fin de identificar precozmente una perforación gastrointestinal.

Tuberculosis

Tal como se recomienda cuando se administran otros tratamientos biológicos en la AR, la AIJp o la AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se someterá a los pacientes a pruebas de detección de una posible infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de comenzar la administración de tocilizumab.

Vacunaciones

Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con el tocilizumab, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de microorganismos vivos a los pacientes tratados con tocilizumab.

En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento (abierto), pacientes adultos que padecían AR y fueron tratados con tocilizumab y MTX presentaron una respuesta eficaz tanto a la vacuna antineumocócica icositrivalente de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la observada en pacientes tratados sólo con MTX.

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes con AIJp o AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se pongan al día en cuanto a la vacunación, siempre que sea posible, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con el tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación, o alguna reacción de hipersensibilidad previa. En la experiencia poscomercialización, se han referido casos con desenlace mortal con el tocilizumab I.V. En algún caso, estos eventos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Se debe disponer del tratamiento apropiado para utilizarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la infusión de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones de

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipersensibilidad graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

Hepatopatía activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las transaminasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

Reactivación vírica

Se han descrito casos de reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con la administración de tratamientos biológicos para la AR. En estudios clínicos del tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de detección de la hepatitis.

Trastornos desmielinizantes

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente no se conoce el potencial de desmielinización del sistema nervioso central del tocilizumab.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Síndrome de activación de los macrófagos

El síndrome de activación de los macrófagos es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede surgir en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha estudiado el tocilizumab en pacientes durante un episodio activo de síndrome de activación de los macrófagos.

Reacciones adversas:

Pacientes tratados con tocilizumab S.C.:

La seguridad del tocilizumab s.c. en la AR se investigó en el estudio SC-I, en el que se compararon la eficacia y la seguridad del tocilizumab s.c. en dosis semanales de 162 mg con el tocilizumab I.V. en dosis de 8 mg/kg en 1.262 sujetos con AR del adulto. Todos los pacientes del estudio recibieron FAME no biológicos como tratamiento de fondo. La seguridad y la inmunogenicidad del tocilizumab administrado por vía S.C. concordaba con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab I.V.; no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas (v. tabla 1). La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fue mayor en los grupos de administración s.c. que con las inyecciones S.C. de placebo en los grupos de administración I.V.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el periodo comparativo de 6 meses del estudio SC-I, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue del 10,1% (64/631) y del 2,4% (15/631) con las inyecciones semanales de tocilizumab S.C. y de placebo S.C. (grupo de tocilizumab I.V.), respectivamente. La intensidad de estas reacciones en el lugar de la inyección (eritema, prurito, dolor y hematoma) fue leve o moderada. La mayoría se resolvieron sin instaurar tratamiento y en ningún caso fue preciso suspender la administración del fármaco.

Inmunogenicidad

En el estudio SC-I se realizaron pruebas para detectar anticuerpos contra el tocilizumab en el período comparativo de 6 meses a un total de 625 pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg por semana. Cinco pacientes (0,8%) desarrollaron anticuerpos contra el tocilizumab, y todos ellos presentaban anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

Se analizó la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab en 1.454 pacientes de la población global de exposición al tocilizumab S.C.: 13 pacientes (0,9%) presentaron anticuerpos contra el tocilizumab, y 12 de ellos (0,8%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

No se observó ninguna correlación entre la aparición de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab I.V.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab S.C. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab I.V. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab S.C. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la excepción de las RLI (v. tabla 1). La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab S.C. fue mayor que en los pacientes adultos con AR.

Infecciones

Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100 años-paciente. Los

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab S.C. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab I.V

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2%) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

Inmunogenicidad

Un paciente del grupo de peso <30 kg tratado con 10 mg/kg desarrolló anticuerpos contra el tocilizumab sin presentar una reacción de hipersensibilidad, y posteriormente abandonó el estudio.

Artritis idiopática juvenil sistémica

La seguridad del tocilizumab I.V. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido al empeoramiento de la enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR.

Infecciones

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente.

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

Inmunogenicidad

Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

Alteraciones analíticas

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alteraciones hematológicas

Neutrófilos

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide

Durante el control analítico ordinario que se llevó a cabo en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, se observó una disminución del número de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 2,9% de los pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg S.C. 1 vez por semana.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Artritis reumatoide

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración S.C.:

Durante el control analítico rutinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, en ningún paciente disminuyó la cifra de plaquetas hasta $\leq 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta $\leq 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$, sin eventos hemorrágicos asociados.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab presentaron una disminución del número de plaquetas hasta $< 100 \times 10^3 / \mu\text{l}$.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $< 100 \times 10^3 / \mu\text{l}$ en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

Elevación de la concentración de enzimas hepáticas

Artritis reumatoide

Administración S.C.:

Durante el control analítico ordinario que se realizó en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab del ensayo clínico SC-I, se observó con la administración S.C. semanal una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 6,5% y el 1,4% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y $< 1\%$ de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

Artritis reumatoide

Administración S.C.:

Durante el control analítico ordinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, el 19% de los pacientes tratados con tocilizumab S.C. una vez por semana presentaron una elevación mantenida del colesterol total $>6,2$ mmol/L (240 mg/dl), y el 9% mostraron una elevación mantenida del colesterol LDL hasta $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dl) con la administración S.C. semanal.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab I.V. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab S.C. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de $>1,5$ veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de $>1,5$ veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, el patrón y la incidencia de las elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los datos del ensayo comparativo de 12 semanas.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) o los corticoides en el aclaramiento del tocilizumab.

La administración concomitante de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX 1 vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Así pues, la administración de un inhibidor potente de las citocinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.

En estudios in vitro con hepatocitos humanos cultivados se ha demostrado que la IL-6 reduce la expresión del CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.

El efecto del tocilizumab en las enzimas del CYP450 (salvo el CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho o cuando la dosis se ajusta individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, las concentraciones de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57% una semana después de administrar una dosis única de tocilizumab hasta unos valores similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

Cuando se inicie o suspenda el tratamiento con tocilizumab, se hará el seguimiento de los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por el CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, antagonistas del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiacepinas), ya que quizá sea preciso ajustar las dosis de estos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su prolongada semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Inyección subcutánea (S.C.).

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección S.C. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pasen del tratamiento con tocilizumab por vía I.V. a la administración por vía s.c., la primera dosis s.c. se administrará en el momento de la siguiente dosis I.V. programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

La formulación s.c. de tocilizumab no debe administrarse por vía I.V.

Se valorará si el paciente puede aplicarse las inyecciones s.c. en casa, y se le indicará que informe al profesional sanitario si presenta síntomas de reacción alérgica antes de administrar la siguiente dosis. Los pacientes deben acudir al médico de inmediato en el caso de que presenten signos de reacciones alérgicas graves.

Recomendaciones para modificar la dosis en la AR:

- Alteración de los valores de las enzimas hepáticas

Valor analítico	Medidas que deben tomarse
> 1 – 3 veces el LSN	Modificar la dosis del FAME concomitante como convenga. En los pacientes en tratamiento con tocilizumab I.V. con un aumento persistente en este intervalo, se reducirá la dosis de tocilizumab hasta 4 mg/kg o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según la evolución clínica. En los pacientes en tratamiento con tocilizumab S.C. que presenten elevaciones persistentes en este intervalo, se reducirá la frecuencia de inyección de tocilizumab hasta 1 vez cada 2 semanas o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará la administración con una inyección por semana o cada 2 semanas, según la evolución clínica.
> 3 – 5 veces el LSN	Suspender la administración de tocilizumab hasta que descienda a <3 veces el LSN y seguir las recomendaciones antedichas para valores >1-3 veces el LSN.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	En caso de aumentos persistentes >3 veces el LSN (confirmado en pruebas repetidas; v. 2.4.4), se retirará el tocilizumab.
> 5 veces el LSN	Retirar el tocilizumab.

- Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) baja

Valor analítico (células $\times 10^9/L$)	Medida
CAN > 1	Mantener la dosis.
CAN 0,5 – 1	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab I.V., cuando la CAN sea $>1 \times 10^9/L$, se reanuda la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica. En los pacientes tratados con tocilizumab S.C., cuando la CAN sea $>1 \times 10^9/L$, se reanuda la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana, según la evolución clínica.
CAN < 0,5	Retirar el tocilizumab.

- Cifra de plaquetas baja

Valor analítico (células $\times 10^3/\mu l$)	Medida
50 – 100	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab I.V., cuando la cifra de plaquetas sea $>100 \times 10^3/\mu l$, se reanuda la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica. En los pacientes e tratamiento con tocilizumab S.C., cuando la cifra de plaquetas sea $>100 \times 10^3/\mu l$, se reanuda la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana según la evolución clínica
< 50	Retirar el tocilizumab.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191244421
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20191244421

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.13. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 2.5 g / 50 mL

Expediente : 20071519
Radicado : 20191245056
Fecha : 10/12/2019
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial con 50 mL contiene 2.5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.

- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (immunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente. Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardiaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia Inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/ μ l), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191245056

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.14. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 g / 400 mL

Expediente : 20071520
Radicado : 20191247468
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada vial con 400 mL de solución para perfusión contiene 20 g de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.
- Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:
- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.
- Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- Poco frecuentes:
- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min. En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/μl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191247468

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.15. FENOGEST 75 UI

Expediente : 20070667
Radicado : 20191249349
Fecha : 13/12/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 75 UI de Hormona Folículo Estimulante (FSH) Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) o tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción medicamente asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo. Agrandamiento ovárico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico. Hemorragias ginecológicas anormales o sin diagnóstico etiológico. Carcinoma conocido o sospechado de ovario, útero o mamas. Tumores dependientes de hormonas. Tumores hipotalámicos o hipofisarios. Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento. Malformaciones del aparato

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



genital femenino incompatibles con embarazo. Endocrinopatías no gonadales no controladas.

Precauciones y advertencias:

No se debe administrar en estadios confirmados de embarazo o lactancia. Antes del inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación completa endocrinológica que permita descartar la presencia de hipo o hipertiroidismo, trastornos de las glándulas suprarrenales, hiperprolactinemia y/o tumores hipotalámicos o hipofisiarios. Igualmente, se debe descartar la presencia de tumores ováricos, mamarios o uterinos. Ante la presencia de hemorragia genital, se debe hacer un diagnóstico preciso antes del inicio de tratamiento. La hiperestimulación ovárica no controlada puede presentarse con el uso terapéutico por lo cual se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para prevenir su aparición o minimizar su incidencia. La hiperestimulación ovárica puede darse con eventos médicos serios caracterizados por grandes quistes ováricos con riesgo de ruptura o torsión. En los embarazos que ocurren tras la inducción de la ovulación con preparaciones de gonadotrofinas, existe un riesgo mayor de gestaciones múltiples. El uso debe ser llevado bajo estricta supervisión médica.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Fenogest®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de Fenogest® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica (ver secciones 4.2 y 4.8). Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con Fenogest®/hCG. Fenogest® no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El uso de folitropina alfa en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar Fenogest® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratígeno de Fenogest®.

Lactancia

Fenogest® no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

Fenogest® está indicado para su uso en la infertilidad.

Reacciones adversas:

Malestar abdominal, ascitis, constipación, dispesia, náusea, reacciones en el sitio de la inyección (eritema, irritación, dolor, prurito e hinchazón), mareo, cefalea, mastalgia, secreción vaginal, disnea, dolor de espalda.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando el siguiente criterio establecido:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tratamiento en mujeres

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Quistes ováricos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco Frecuentes

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del aparato reproductor y de la mama: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Tratamiento en Hombres

Muy frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, varicocele

Exploraciones complementarias: Aumento de peso

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Interacciones:

El uso concomitante de Fenogest® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular.

Después de la desensibilización pituitaria inducida por un análogo de GnRH se puede necesitar una dosis más alta de Fenogest® para lograr la respuesta folicular adecuada.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Fenogest®.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 18 años. De acuerdo al criterio médico; se deben seguir las mismas recomendaciones que para las menotropinas urinarias.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20191249349
- Información para Prescribir Versión 1, allegado mediante radicado No. 20191249349

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.16. HEPARINA SODICA 25.000 UI INYECTABLE

Expediente : 19942878
Radicado : 20191251178
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Comercial Médica S.A.S

Composición: Cada mL contiene 5000 UI de Heparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Anticoagulante

Contraindicaciones:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Heparina Sódica no se debe utilizar en pacientes:

Con Trombocitopenia severa; en personas en quienes no es posible la realización de pruebas de coagulación -- Ej., el tiempo de coagulación de la sangre entera, el tiempo parcial de tromboplastina, etc - a intervalos regulares (esta contraindicación se refiere al empleo de heparina a dosis plenas; en pacientes que reciben dosis bajas usualmente no es necesario el monitoreo de los parámetros de coagulación); con hemorragia activa no controlada, excepto cuando es debida a coagulación intravascular diseminada.

Precauciones y advertencias:

Heparina no debe emplearse por vía intramuscular.

Hipersensibilidad:

En pacientes con hipersensibilidad documentada, heparina sólo debe administrarse en situaciones que amenazan la vida.

Hemorragia:

Puede presentarse hemorragias virtualmente en cualquier sitio en personas que reciben heparina. Una disminución inexplicable en el hematocrito, disminución en la presión arterial o cualquier otro síntoma sin causa aparente debe hacer sospechar seriamente la presencia de un evento hemorrágico. La heparina sódica debe usarse con extrema precaución en ciertas condiciones donde existe un mayor riesgo de hemorragia, como:

- Cardiovasculares: Endocarditis bacteriana subaguda. Hipertensión severa.
- Quirúrgicas: Durante e inmediatamente después de (a) una Punción Raquídea (spinal tap) o anestesia espinal (spinal anesthesia) o b) cirugía mayor, especialmente si involucra el cerebro, la médula espinal o los ojos.
- Hematológicas: Condiciones asociadas con mayor tendencia al sangrado, tales como hemofilia, trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares.
- Gastrointestinales: Lesiones ulcerativas y tubos de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado.
- Otras: Menstruación, enfermedad hepática con alteración de la hemostasis.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas de coagulación:

Cuando se administra Heparina Sódica en dosis terapéuticas, la dosis debe monitorizarse mediante pruebas frecuentes de coagulación de la sangre; si se observa una prolongación en los tiempos de coagulación o si se presenta hemorragia, debe suspenderse inmediatamente la administración de Heparina Sódica.

Trombocitopenia:

Se ha reportado que la incidencia de trombocitopenia en personas que reciben Heparina tiene una incidencia del 0% al 30%. Los casos leves de trombocitopenia (conteo plaquetario mayor de 100.000/mm³) pueden permanecer estables e incluso resolverse aun sin suspender la heparina. Sin embargo, debe realizarse una vigilancia estrecha de cualquier nivel de trombocitopenia. Si el conteo cae por debajo de 100.000/mm³, o si se desarrolla trombosis recurrente, debe suspenderse la administración de heparina. Si la terapia continuada de Heparina es esencial, la administración de Heparina de un órgano de una fuente diferente puede ser reinstituida con precaución.

Misceláneos

Este producto contiene benzyl alcohol como preservativo. Benzyl alcohol se ha asociado con “Gasping Syndrome” en lactantes prematuros.

Precauciones:

General

Síndrome De Coágulo Blanco

Ha sido reportado que los pacientes en terapia con Heparina pueden desarrollar la nueva formación del trombo en asociación con trombocitopenia, agregación irreversible de la forma que resulta de las plaquetas inducidas por la Heparina, el llamado “Síndrome De Coágulo Blanco”

El proceso puede conducir a complicaciones tromboembólicas severas como gangrena necrosis de la piel de las extremidades que pueden conducir a la amputación, infarto del miocardio, embolia pulmonar, infarto y posiblemente la muerte. Por lo tanto, la administración de Heparina debe ser discontinuada inmediatamente si un paciente desarrolla nueva trombosis en asociación con trombocitopenia.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resistencia a heparina

La resistencia creciente a la Heparina se encuentra con frecuencia en la fiebre, trombosis, tromboflebitis, infecciones con tendencias a producir trombosis, infracción del miocardio, cáncer y en pacientes post quirúrgicos.

Incremento del riesgo en mujeres de edad

Una incidencia más alta de sangrado ha sido reportada en mujeres mayores a 60 años de edad.

Reacciones adversas:

Hemorragia.

La hemorragia es la principal complicación que puede resultar de la terapia con Heparina. Un tiempo de coagulación excesivamente prolongado o un sangrado leve durante la terapia se puede controlar generalmente retirando la droga. Debe ser apreciado que el sangrado de la zona gastrointestinal o urinaria durante terapia con anticoagulante puede indicar la presencia de una lesión subyacente oculta. El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio, pero ciertas complicaciones hemorrágicas específicas pueden ser difíciles de detectar:

- Ha ocurrido durante terapia anticoagulante la hemorragia adrenal que provocó una insuficiencia adrenal aguda. Por lo tanto, se debe discontinuar la terapia en pacientes que desarrollan signos y síntomas de hemorragia o insuficiencia adrenal aguda. La iniciación de la terapia no debe depender de la confirmación del diagnóstico por parte del laboratorio, dado que cualquier demora en una situación aguda puede provocar la muerte del paciente.
- Hemorragia ovárica (por cuerpo lúteo) se desarrolló en un número de mujeres en edad fértil que recibían terapia de anticoagulantes en periodos cortos o largos. Esta complicación, si no es reconocida, puede ser fatal.
- Hemorragia Retroperitoneal.

Irritación Local.

Irritación local, eritema, dolor suave, hematoma o ulceración pueden seguir la inyección subcutánea profunda ("intrafat") de Heparina Sódica. Estas complicaciones son mucho más comunes después del uso intramuscular y tal uso no se recomienda.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad

Reacciones generalizadas de hipersensibilidad han sido reportadas, con resfríos, fiebre y urticaria, como las manifestaciones más comunes, asma, rinitis, lagrimeo, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, shock y reacciones anafilactoideas, incluyendo shock, ocurren con menos frecuencia. Puede ocurrir comezón y ardor especialmente en la planta de los pies. Se ha reportado la ocurrencia de Trombocitopenia en pacientes que reciben Heparina con una incidencia señalada de 0 a 30%. Mientras que la significación clínica es a menudo suave y no obvia, tal trombocitopenia se puede acompañar por complicaciones tromboembólicas severas, tales como necrosis de la piel, gangrena de las extremidades que pueden conducir a la amputación, infarto del miocardio, embolia pulmonar, infarto y posiblemente la muerte. Ciertos episodios de extremidades adoloridas, isquémicas y cianóticas, en el pasado se han atribuido a las reacciones vasoespásticas alérgicas. Si éstos son, de hecho, idénticos a las complicaciones asociadas con Trombocitopenia aún está por determinarse.

Condiciones Alérgicas.

Porque la Heparina Sódica inyección se deriva del tejido animal, debe ser utilizada con precaución en pacientes con historia de alergias. Antes de aplicar una dosis terapéutica a tales pacientes, una dosis de ensayo de 1000 unidades puede ser recomendable.

Embarazo.

Heparina inyección se debe utilizar con precaución durante el embarazo, especialmente durante el último trimestre (aunque la Heparina no cruza la barrera de la placenta) y en el período inmediato post parto.

También debe ser utilizada con precaución en presencia de enfermedades hepática o renal suave, hipertensión, durante la menstruación o en pacientes con catéteres. Una incidencia más alta del sangrado se puede observar en mujeres mayores de 60 años de edad.

Misceláneo.

Se ha reportado osteoporosis tras la administración por períodos largos de heparina, así como necrosis cutánea después de su administración sistémica, supresión de la síntesis de aldosterona, alopecia transitoria, priapismo e hiperlipidemia de rebote después de la suspensión de Heparina Sódica. En una elevada proporción de pacientes (y de personas sanas) que recibían Heparina se ha reportado el incremento significativo de las aminotransferasas (SGOT [S-AST]) y (SGPT [S-ALT]).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Medicamentos que afectan la función plaquetaria

Medicamentos que afectan la función plaquetaria (aspirina, y otros agentes no esteroides anti-inflamatorios, dipiridamol, dextranos, inhibidores del receptor GP IIb/IIIa como abciximab, eptifibatide y tirofiban) pueden aumentar el riesgo de hemorragia y se deben utilizar con precaución en los pacientes que reciben Heparina.

Agentes Trombolíticos

La terapia concomitante con Heparina y/o plaqueta - los inhibidores de agregación se han utilizado con los agentes trombolíticos para prevenir la reoclusión después de la lisis de los trombos de la arteria coronaria.

Sin embargo, puesto que tal terapia no ha tenido una ventaja inequívoca y puede aumentar el riesgo de complicaciones en el sangrado, el uso de anticoagulantes concomitantemente con terapia trombolítica debe ser individualizada y se aconseja una vigilancia cuidadosa. Cierta evidencia sugiere un estrecho margen seguro para el ajuste ascendente de la dosificación de Heparina y de la necesidad de vigilar los valores del tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT), en los pacientes que reciben Heparina en paralelo con la terapia trombolítica para el infarto agudo de miocardio.

Mesilato de dihidroergotamina

Cuando es utilizada conjuntamente con la Heparina, la dihidroergotamina parece reforzar los efectos anti-trombogénicos de la Heparina ayudando a reducir los factores que contribuyen a la formación de trombosis venosa. Como resultado de su efecto vasoconstrictor, la dihidroergotamina acelera el regreso de la vena (venous return), reduce el estasis venoso (venous stasis) y el "pooling venoso" (acumulación de sangre en el lecho venoso) y puede también ayudar indirectamente a prevenir daños al endotelio venoso causado por dilatación excesiva. Por lo tanto, el uso concomitante de la dihidroergotamina y de la Heparina puede ayudar a prevenir la trombosis venosa profunda. La administración concomitante subcutánea de mesilato de dihidroergotamina con Heparina Sódica no parece afectar la farmacocinética de la Heparina. Se ha reportado que la administración concomitante subcutánea de las drogas disminuye las concentraciones máximas del plasma de la dihidroergotamina y disminuye el índice de absorción de la dihidroergotamina comparada con la administración de la dihidroergotamina solamente; sin embargo, el área bajo concentración – el tiempo de curación de la dihidroergotamina permanece generalmente sin ser afectada.

Otras Drogas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque algunos informes sugieren que la nitroglicerina intravenosa puede tener un posible efecto antagonista en el efecto anticoagulante de la Heparina cuando estas drogas se administran concomitantemente, tal antagonismo no se ha confirmado en otros estudios. Datos limitados sugieren que la nitroglicerina que induce resistencia de la Heparina, si ocurre, se pueda manifestar solamente en altas dosificaciones de nitroglicerina o a una tasa alta de la infusión (Ej., mayor de 350 ug/minuto) y se pueda relacionar posiblemente con una nitroglicerina - anormalidad inducida en anti-trombina III cofactor de la Heparina). Se requieren estudios adicionales para confirmar la posible resistencia inducida de nitroglicerina IV en Heparina en los pacientes que reciben estas drogas concomitantemente y si es confirmado, para aclarar la importancia clínica potencial de tal interacción. Mientras tanto, se ha sugerido que se vigile de cerca a los pacientes que reciben Heparina y nitroglicerina intravenosa concomitantemente para evitar anticoagulación inadecuada.

Los glucósidos cardíacos, la nicotina, la quinina, las tetraciclinas y los antihistamínicos, se han informado pueden interferir con el efecto anticoagulante de la Heparina. Aunque hay una cierta evidencia experimental que la Heparina puede tener un efecto antagonista en los corticoesteroides, el corticotrofina y la insulina, estos efectos no se han establecido definitivamente.

Vía de administración: Intravenosa – subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Heparina no es eficaz por administración oral y debe administrarse por inyección subcutánea profunda (“intrafat”, es decir, sobre cresta ilíaca o capa gorda abdominal) mediante inyección IV intermitente o infusión intravenosa. La inyección intramuscular no se utiliza generalmente. La dosis de Heparina debe ajustarse de acuerdo a las pruebas de coagulación del paciente, las cuales, durante el primer día de tratamiento deben determinarse con anticipación a cada inyección. El incremento de 2,5 a 3 veces del tiempo de coagulación control señala la dosis óptima.

Si la administración de Heparina Sódica es mediante infusión continua, se deben hacer pruebas de coagulación aproximadamente cada 4 horas en las primeras etapas del tratamiento. Cuando es administrado intermitentemente por inyección subcutánea intravenosa, intramuscular, o profunda (“intrafat”), es deseable determinar la prueba de coagulación antes de cada inyección. Cuando un deprimiente de la protrombina se administra con las pruebas de coagulación de Heparina Sódica y la actividad de la protrombina debe ser determinado en el comienzo de la terapia. Para un efecto inmediato anti coagulante, administrar Heparina Sódica en la dosificación terapéutica usual.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando los resultados de la determinación inicial de la protrombina se conocen, administrar la primera dosis del deprimente de la protrombina en la cantidad inicial usual.

Después de eso, realizar una prueba de coagulación y de actividad de la protrombina en los intervalos apropiados. Debe esperarse un período entre 4 a 5 horas después de la última dosis intravenosa y entre 12 a 24 horas de la última dosis subcutánea ("intrafat") de Heparina Sódica, antes de obtenerse nuevas muestras de sangre, si se va a obtener un periodo válido de la protrombina. Cuando el deprimente de la protrombina muestra el efecto completo y la actividad de la protrombina está en el rango terapéutico deseado la Heparina Sódica puede ser descontinuada y la terapia puede continuar con un deprimente de la protrombina.

Método de administración.	Frecuencia	Dosis recomendada.
Inyección subcutánea profunda ("intrafat")	Dosis inicial	5.000 unidades por inyección IV seguidas por 10.000 - 20.000 unidades de solución concentrada, subcutánea.
Se debe utilizar un lugar diferente para cada inyección, para evitar un hematoma severo.	Cada 8 horas o	8,000 – 10,000 unidades de Solución concentrada
	Cada 12 horas	15,000 – 20,000 unidades de Solución concentrada
Inyección intermitente IV	Dosis inicial	10.000 unidades, sin diluir o en 50 - 100 mL de solución isotónica de cloruro de sodio
	Cada 4 a 6 horas	5.000 - 10.000 unidades en 50 - 100 ml de solución isotónica de cloruro de sodio
Infusión IV	Dosis inicial	5.000 unidades por inyección IV
	Continuo	20.000 - 40.000 unidades en 1.000 ml de solución isotónica de cloruro de sodio en infusión por día

Pese a que la dosis para cada paciente requiere ser ajustada individualmente mediante pruebas de laboratorio, pueden usarse como guía los siguientes parámetros para lograr un efecto anticoagulante óptimo con Heparina:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 1) Por inyección subcutánea profunda (“intrafat”) o, en caso de necesidad, inyección intramuscular. Después de una inyección inicial IV, inyectar subcutáneo 10.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada de Heparina Sódica seguida por 8.000 a 10.000 unidades subcutáneo cada 8 horas o 15000 a 20.000 unidades cada 12 horas.
- 2) Por infusión intravenosa intermitente. 10,000 unidades inicialmente, luego 5000 a 10.000 unidades cada cuatro a seis horas. Estas cantidades se pueden dar así sea no diluido o diluido con 50 a 100 ml de inyección isotónica de cloruro de sodio.
- 3) Por infusión intravenosa continua. Agregar 20.000 a 40.000 unidades de Heparina Sódica a 1.000 ml de la solución para infusión. Para la mayoría de los pacientes, la relación de flujo se debe ajustar para suministrar aproximadamente 20.000 a 40.000 unidades en 24 horas.

Uso pediátrico.

Seguir las recomendaciones de los textos pediátricos de referencia apropiados. En general, puede emplearse como guía el siguiente esquema:

Dosis inicial: 50 U/kg (IV, en goteo).

Dosis de mantenimiento: 100 U/kg (IV, en goteo) cada 4 horas o 20.000 unidades/m²/24 horas continuas.

Cirugía del corazón y de los vasos sanguíneos.

Los pacientes que experimentan una perfusión total en el cuerpo para cirugía a corazón abierto, deben recibir una dosis inicial de no menos de 150 unidades de Heparina Sódica por kilogramo de peso corporal. Con frecuencia, una dosis de 300 unidades de Heparina Sódica por kilogramo de peso corporal se utiliza para los procedimientos cuya duración estimada es de menos de 60 minutos; o 400 unidades /kilogramo para éstos que se estiman duran más de 60 minutos.

Profilaxis de dosis baja de tromboembolismo postoperatorio.

Un número de ensayos clínicos bien controlados han demostrado que la profilaxis de la Heparina de dosis baja, aplicada justo antes y después de la cirugía, reducirá la incidencia de trombosis venosa profunda postoperatoria en las piernas, según lo medido por la técnica de fibrinógeno 1-125 y flebografía (venography), y de embolismo pulmonar clínico.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosificación más extensamente utilizada ha sido 5000 unidades 2 horas antes de cirugía y 5000 unidades cada 8 a 12 horas después por 7 días o hasta que el paciente esté totalmente ambulatorio, cualquiera sea lo más prolongado. La Heparina se aplica por inyección subcutánea profunda, en el brazo o el abdomen con una aguja fina (25 a 26 gauge) para reducir al mínimo el trauma del tejido. Se recomienda una solución concentrada de Heparina Sódica.

Tal profilaxis debe ser reservada para los pacientes mayores de 40 que se sometan a cirugía mayor. Los pacientes con desórdenes en el sangrado, los que tienen neurocirugía, anestesia espinal, cirugía ocular, u operaciones potencialmente sanguíneas deben ser excluidos, así como los pacientes que reciben anticoagulantes orales o drogas activas de la plaqueta. El valor de tal profilaxis en cirugía de la cadera no se ha establecido.

Debe ser considerada la posibilidad de sangrado creciente durante la cirugía o el postoperatorio.

Si ocurre tal sangrado, discontinuar la Heparina y es recomendable neutralizar con sulfato de protamina. Si se desarrolla evidencia clínica de Tromboembolismo a pesar de profilaxis de dosis baja, deben ser administradas dosis terapéuticas completas de anticoagulantes a menos que estén contraindicados.

Todos los pacientes deben ser escaneados antes de la heparinización para descartar la presencia de desórdenes en la sangre, y se debe realizar monitoreo con una prueba apropiada de coagulación justo antes de la cirugía. Los valores de la prueba de Coagulación deben ser normales o solamente levemente elevados. Generalmente no hay necesidad de vigilar diariamente el efecto de la Heparina de dosis baja en pacientes con parámetros normales de coagulación.

Uso en diálisis extracorporeal

Seguir las direcciones de funcionamiento del equipo del fabricante cuidadosamente.

Transfusiones de sangre.

Adicionar de 400 a 600 USP unidades por 100 ml de sangre entera. Generalmente, 7.500 USP unidades de Heparina Sódica se agregan a 100 ml de Inyección Estéril de Cloruro de Sodio (o 75000 USP unidades por 1.000 ml de Inyección Estéril de Cloruro de Sodio) y se mezclan y de esta solución estéril, 6 a 8 ml se agregan por 100 ml de sangre entera.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muestras del laboratorio.

Para prevenir la coagulación de muestras de sangre entera se emplea generalmente la adición de 70 a 150 unidades de Heparina Sódica por 10 a 20 ml de muestra. Las cuentas del leucocito se deben realizar en sangre heparinizada en el plazo de dos horas después de la adición de la Heparina. La sangre heparinizada no se debe utilizar para isoaglutinas (isoagglutinin), complemento, pruebas de fragilidad del eritrocito, o conteo plaquetario.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.17. MABTHERA® SOLUCIÓN INYECTABLE 1400 mg / 11.7 mL

Expediente : 20064605
Radicado : 20191252802
Fecha : 18/12/2019
Interesado : F. Hoffmann – La Roche Ltd

Composición: Cada vial contiene 1400 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Linfoma no hodgkiniano:

MabThera S.C. está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción;
- pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Contraindicaciones:

MabThera está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al rituximab, a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones generales

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

MabThera se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

Reacciones relacionadas con la administración de MabThera S.C.:

Se han notificado reacciones cutáneas locales, incluidas reacciones en el lugar de inyección, en pacientes que recibieron MabThera por vía S.C. Entre los síntomas se encontraban los siguientes: dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y exantema. Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron más de 24 horas después de la administración s.c. del fármaco. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación S.C. fueron leves o moderadas y se resolvieron sin aplicar ningún tratamiento específico.

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera mediante administración I.V. para evitar la administración irreversible de la dosis completa de MabThera S.C. durante el ciclo 1. En este ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión, que puede tratarse eficazmente reduciendo la

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



velocidad de infusión o interrumpiendo la administración. La formulación S.C. sólo se administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores. Hasta que se haya administrado satisfactoriamente una dosis I.V. completa. En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación S.C. de MabThera.

Como ocurre con la formulación I.V., MabThera S.C. debe administrarse en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario. La premedicación, que consiste en un analgésico/antipirético y un antihistamínico, se administrará siempre antes de cada dosis de MabThera S.C. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de administrar MabThera por vía S.C. Puede ser apropiado un periodo más prolongado en pacientes con riesgo elevado de presentar reacciones de hipersensibilidad.

Se debe indicar a los pacientes que han de ponerse inmediatamente en contacto con el médico que los trata si en cualquier momento después de la administración del fármaco aparecen síntomas que son indicativos de reacciones de hipersensibilidad graves o de un síndrome de liberación de citocinas.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de MabThera y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

MabThera interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia,

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de MabThera I.V. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9/l$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con MabThera I.V. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la administración de MabThera se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de MabThera I.V./S.C. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera I.V./S.C. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque MabThera en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9/l$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. MabThera I.V. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con MabThera. Cuando MabThera se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con MabThera en pacientes con infecciones activas graves.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con MabThera I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de MabThera en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con MabThera, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera I.V./S.C.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado,

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera I.V. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con MabThera I.V.

Reacciones adversas:

Formulación subcutánea

Las reacciones cutáneas locales, incluidas las reacciones en el lugar de la inyección, fueron muy frecuentes ($\geq 1/10$) en pacientes que recibieron MabThera S.C. En el estudio de fase III SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones cutáneas locales hasta en el 23% de los pacientes que recibieron MabThera S.C. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes en el grupo de MabThera S.C. fueron el eritema en el lugar de la inyección (13%), el dolor en el lugar de la inyección (8%) y el edema en el lugar de la inyección (4%). Se observaron eventos similares en el estudio SAWYER (BO25341), y se registraron hasta en el 42% de los pacientes del grupo de MabThera S.C. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes fueron el eritema en el lugar de la inyección (26%), el dolor en el lugar de la inyección (16%) y la tumefacción en el lugar de la inyección (5%). Los eventos que se observaron tras la administración S.C. fueron leves o moderados, salvo un paciente del estudio SABRINA que notificó una reacción cutánea local con una intensidad de grado 3 (exantema en el lugar de la inyección) y dos pacientes del estudio SAWYER que presentaron reacciones cutáneas locales de grado 3 (eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección y tumefacción en el lugar de la inyección). La mayor frecuencia de reacciones cutáneas locales de cualquier grado en el grupo de MabThera S.C. se registró en el primer ciclo S.C. (ciclo 2), y a continuación en el segundo; la incidencia disminuyó en las inyecciones posteriores. Por lo demás, el perfil de seguridad de MabThera S.C. fue comparable al de la formulación I.V. No se observaron casos de anafilaxia o de reacciones de hipersensibilidad graves, síndrome de liberación de citocinas o síndrome de lisis tumoral después de la administración S.C. durante el programa de desarrollo de MabThera S.C.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación subcutánea

El riesgo de reacciones agudas relacionadas con la administración, asociadas a la formulación S.C. de MabThera se evaluó en tres estudios clínicos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio SparkThera (BP22333), no se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración.

En el estudio SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 2 pacientes (2%) después de administrar MabThera S.C. Estos eventos consistieron en erupción en el lugar de la inyección y sequedad bucal de grado 3.

En el estudio SAWYER (BO25341), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 4 pacientes (5%) después de administrar MabThera S.C. Estos eventos consistieron en trombocitopenia de grado 4, y ansiedad, eritema en el lugar de la inyección y urticaria de grado 3.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con MabThera de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera I.V. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de MabThera I.V. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con MabThera recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con MabThera I.V. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Instrucciones generales

Formulaciones intravenosa y subcutánea

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación (I.V. o S.C.) y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

MabThera debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Antes de cada administración de MabThera, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MabThera no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos

Formulación subcutánea

La formulación S.C. de MabThera no debe administrarse por vía I.V.

MabThera S.C.1.400 mg debe usarse exclusivamente en el linfoma no hodgkiniano (LNH).

MabThera S.C. debe inyectarse subcutáneamente en la pared abdominal y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa o dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices. No se dispone de datos sobre la aplicación de la inyección en otros lugares del cuerpo, por lo que las inyecciones se limitarán a la pared abdominal.

Si durante el tratamiento con MabThera S.C. es preciso administrar por vía S.C. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

La inyección de MabThera 1400 mg S.C. debe administrarse en un tiempo de aproximadamente 5 minutos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se interrumpe una inyección puede reanudarse o puede usarse otro lugar, si fuera apropiado.

Formulación subcutánea (1.400 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía I.V. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión I.V. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación S.C. sólo se debe administrar en el segundo ciclo o en ciclos posteriores.

Primera administración intravenosa:

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal.

Administraciones posteriores: formulación subcutánea

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, seguirán recibiendo MabThera I.V. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis I.V. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación de MabThera S.C.

Tratamiento inicial:

- Monoterapia por vía subcutánea
- La dosis recomendada de MabThera S.C. usado como monoterapia en pacientes adultos es la inyección S.C. en una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, una vez por semana durante 3 semanas, tras haber recibido MabThera I.V. en la semana 1 (1.^a semana con MabThera I.V. y luego 3 semanas con MabThera S.C.: 4 semanas en total).
- Tratamiento de combinación por vía subcutánea

MabThera S.C. se administrará el día 0 o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración del glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente.

La dosis recomendada en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal de MabThera I.V. (R I.V.) en el primer ciclo, y posteriormente inyección

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



S.C.de MabThera (R S.C) en una dosis fija de 1.400 mg independientemente de la superficie corporal del paciente.

- Primer ciclo de R I.V. con CVP + 7 ciclos de R S.C. con CVP (21 días/ciclo)
- Primer ciclo de R I.V. con MCP + 7 ciclos de R S.C. con MCP (28 días/ciclo)
- Primer ciclo de R I.V. con CHOP + 7 ciclos de R S.C. con CHOP (21 días/ciclo); o un total de 6 ciclos (primer ciclo con R I.V. y luego 5 ciclos con R s.c.) si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos.
- Primer ciclo de R I.V. con CHVP-interferón + 5 ciclos de R S.C. con CHVP-interferón (21 días/ciclo)

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido a MabThera I.V. o S.C. inicialmente pueden ser tratados de nuevo con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg, administrada en una inyección S.C.1 vez por semana, después de una primera administración de MabThera en infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (1.^a semana con R I.V., luego 3 semanas con R S.C.: 4 semanas en total).

Terapia de mantenimiento

Los pacientes no tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 administraciones en total).

Los pacientes que han sufrido una recidiva después del tratamiento de inducción o que no han respondido a él pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera S.C. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 administraciones en total)

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

Formulación subcutánea (1.400 mg):

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía I.V. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión I.V. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación S.C. sólo se administrará en el segundo ciclo o en ciclos posteriores.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes, MabThera S.C.1400 mg debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina)

Primera administración: formulación intravenosa:

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal.

Administraciones formulaciones subcutáneas posteriores:

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, seguirán recibiendo MabThera I.V. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis I.V. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera I.V. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía S.C. usando la formulación de MabThera S.C. La dosis recomendada de MabThera S.C. es una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos (primer ciclo de R I.V. con CHOP + 7 ciclos de R S.C. con CHOP; 8 ciclos en total) después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDS 28.0 de Julio de 2016, allegado mediante radicado No. 20191252802
- Información para Prescribir Versión CDS 28.0 de Julio de 2016, allegado mediante radicado No. 20191252802

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.18. ARANESP® 50 mcg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA

Expediente : 20088052
Radicado : 20191255947
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0.5 mL de solución contiene 50 mcg de Darbepoetina Alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Hipertensión mal controlada.

Precauciones y advertencias:

General

Para mejorar la trazabilidad de los ESAs, el nombre comercial del agente estimulante de la eritropoyesis administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Aranesp. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp (ver Posología y forma de administración). En pacientes con IRC tratados con Aranesp, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y convulsiones.

Acta No. 04 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Aranesp debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los ESAs y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se debe considerar la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas al tratamiento con epoetinas, incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales. Se han observado casos más graves con epoetinas de acción prolongada.

En el momento de la prescripción se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar atentamente las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar Aranesp inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha experimentado una reacción cutánea grave como el SSJ o la NET debido al uso de Aranesp, no se debe reiniciar el tratamiento con Aranesp en este paciente en ningún momento.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina, asociados con ESAs, incluyendo Aranesp. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con IRC tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Aranesp (ver Reacciones Adversas).

Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test de anticuerpos de anti-eritropoyetina. Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Aranesp, por lo que no se tienen datos disponibles de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y r-HuEPO, Aranesp se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Aranesp debe utilizarse con precaución en pacientes con anemia de células falciformes.

El uso indebido de Aranesp en personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Aranesp se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Aranesp.

El riesgo notificado de eventos vasculares trombóticos (EVT) debe sopesarse detenidamente frente a los beneficios que se obtendrán del tratamiento con darbepoetina alfa, especialmente en el caso de pacientes que presenten factores de riesgo de EVT, incluyendo obesidad o antecedentes de EVT (p. ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o accidente cerebrovascular).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente “libre de sodio”.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección Posología y forma de administración. En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de eventos cardiovasculares graves o eventos cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron ESAs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a que dosis altas acumuladas de epoetina podrían asociarse con mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares serios. En pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a epoetina, deberán

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considerarse otras explicaciones para dicha respuesta (ver Posología y forma de administración, y Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 mcg/L o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Aranesp. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Aranesp hasta que dichos niveles sean corregidos.

Pacientes con cáncer

Efecto sobre el crecimiento del tumor

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, el uso de Aranesp y otros ESAs ha mostrado:

- reducción del tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dL (8,7 mmol/L). El uso de ESAs no está indicado en esta población de pacientes.
- supervivencia global reducida y aumento del número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 a 14 g/dL (7,5 a 8,7 mmol/L).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- incremento del riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de ESAs no está indicado en esta población de pacientes.
- incremento del riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o muerte en un 9% en el grupo de epoetina alfa más el tratamiento habitual, según lo observado en un análisis primario e incremento del riesgo en un 15% no descartable estadísticamente en pacientes con cáncer de mama metastásico recibiendo quimioterapia, cuando el objetivo de la administración era conseguir un intervalo de concentración de hemoglobina de entre 10 y 12 g/dL (de 6,2 a 7,5 mmol/L).
- no inferioridad de la darbepoetina alfa frente a placebo en lo que respecta a la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado que recibían quimioterapia, cuando se administraba para conseguir un nivel de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) (ver sección Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas).

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la expectativa de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente (ver Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas).

En pacientes con tumores sólidos o patologías linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la sección Posología y forma de administración con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con Aranesp en mujeres embarazadas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se detectó alteración en la fertilidad.

Debe tenerse precaución a la hora de prescribirlo a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si Aranesp se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Aranesp teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aranesp no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas identificadas y asociadas con Aranesp son hipertensión, apoplejía, eventos tromboembólicos, convulsiones, reacciones alérgicas, rash/eritema y aplasia pura de células rojas (APCR); ver Advertencias y precauciones.

El dolor en la zona de inyección se reportó como atribuible al tratamiento en los estudios donde Aranesp fue administrado con inyección subcutánea. La molestia en la zona de la inyección fue generalmente leve y transitoria en su naturaleza y ocurrió predominantemente luego de la primera inyección.

Lista tabulada de reacciones adversas

La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según clasificación por sistema y por órgano, y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Los datos se presentan de forma separada para la IRC y los pacientes con cáncer que reflejan los perfiles diferentes de reacciones adversas en estas poblaciones.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia renal crónica

Los datos presentados de ensayos controlados incluyen 1.357 pacientes de los cuales 766 fueron tratados con Aranesp y 591 con r-HuEPO. En el grupo tratado con Aranesp, el 83% de los pacientes estaban recibiendo diálisis y el 17% no estaban recibiendo diálisis. La apoplejía fue identificada como una reacción adversa en un estudio clínico adicional (TREAT, ver Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas).

La incidencia de reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida ^{2*}	Aplasia Pura de Células Rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente*	Hipersensibilidad ^a
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Apoplejía ^b
	Poco frecuente ^{1*}	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos ^c
	Poco frecuente ¹	Trombosis en el acceso vascular para diálisis ^d
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash/eritema ^e
	Desconocida ²	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección
	Poco frecuente ¹	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Fuente: se incluyen 5 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con tratamiento activo, excepto en el caso de la apoplejía, que se identificó como reacción adversa en el estudio TREAT.

¹ Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento Guideline on Summary of Product Characteristics (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fue determinada utilizando 'Regla de tres'.

² La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

^a La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

^b La apoplejía incluye los términos preferentes «apoplejía hemorrágica», «apoplejía isquémica», «accidente cerebrovascular» y «apoplejía en evolución».

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^c Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia arterial», «tromboflebitis», «trombosis» y «trombosis venosa en miembro».

^d La trombosis en el acceso vascular para diálisis incluye todas las reacciones adversas de la Consulta MedDRA de Amgen (AMQ) «Trombosis en el acceso vascular para diálisis».

^e La reacción adversa Rash/eritema incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash macular», «rash generalizado», «eritema».

Pacientes con cáncer

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de datos agrupados de ocho estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de Aranesp con un total de 4.630 pacientes (Aranesp 2.888, placebo 1.742). Los pacientes con tumores sólidos (p. ej., en cáncer de pulmón, de mama, de colon y de ovarios) y malignidades linfoides (p. ej., linfoma, mieloma múltiple) fueron incluidos en los estudios clínicos.

La incidencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por sistema y órgano de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Hipersensibilidad ^a
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente ¹	Convulsiones
Trastornos cardíacos	Frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuente	Eventos tromboembólicos ^b , incluida la embolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash/eritema ^c
	Desconocida ²	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel,
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Edema ^d
	Frecuente	Dolor en el sitio de inyección ^e
	Poco frecuente ¹	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

¹ Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento Guideline on Summary of Product Characteristics (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fueron determinadas con el principio «Regla de tres».

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



² La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

Fuente: se incluyen 8 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

^a La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

^b Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia», «trombosis», «trombosis venosa profunda», «trombosis en la vena yugular», «trombosis venosa», «trombosis arterial», «trombosis venosa pélvica», «embolia periférica» y «embolia pulmonar», así como «trombosis en un dispositivo médico», dentro del SOC «Problemas relativos a productos».

^c Las reacciones adversas rash incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash generalizado», «rash papular», «eritema», «rash exfoliativo», «rash maculopapular» y «rash vesicular», así como «rash pustular» dentro del SOC «Infecciones e infestaciones».

^d Edema: incluye los términos preferentes «edema periférico», «edema», «edema generalizado», «edema debido a enfermedad cardíaca» y «edema de cara».

^e Dolor en el lugar de la inyección incluye los términos preferentes «dolor en la zona de inyección», «dolor en el lugar de aplicación», «dolor en la localización de un catéter», «dolor en la localización de una infusión» y «dolor en la zona de vasopunción».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pacientes con insuficiencia renal crónica

La apoplejía se reportó como frecuente en pacientes con IRC en TREAT.

En casos aislados, el anticuerpo neutralizante anti-eritropoyetina mediado por aplasia pura de células rojas (APCR) asociada con la terapia de Aranesp ha sido reportado principalmente entre pacientes con IRC tratada de forma subcutánea. Si se llega a diagnosticar APCR, se debe discontinuar la terapia con Aranesp y los pacientes no deben comenzar con otra proteína eritropoyética recombinante.

La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con IRC. Las reacciones de hipersensibilidad también se notificaron como muy frecuentes en los grupos placebo. Se han notificado, en la experiencia poscomercialización, reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa (ver Advertencias y precauciones). La frecuencia se evalúa de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con IRC.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los datos poscomercialización se han notificado eventos de trombosis del acceso vascular (como complicación de acceso vascular, trombosis de fístula arteriovenosa, trombosis del injerto, trombosis de una derivación, complicación en la zona de la fístula arteriovenosa, etc.) en pacientes con IRC sometidos a diálisis. La frecuencia se estimó como poco frecuente a partir de los datos del ensayo clínico.

Pacientes con cáncer

La hipertensión se ha observado en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización (ver Advertencias y precauciones). La frecuencia se evaluó según los datos de ensayos clínicos como común en pacientes con cáncer y también fue común en los grupos de placebo.

Las reacciones de hipersensibilidad se observaron en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con cáncer. Las reacciones de hipersensibilidad también fueron muy comunes en los grupos de placebo. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con cáncer. Las convulsiones fueron comunes en los grupos de placebo.

Interacciones:

Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo, ciclosporina y tacrolimus. Si se administra Aranesp concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Subcutánea o Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Aranesp debe iniciarlo un médico con experiencia en las indicaciones arriba mencionadas.

Posología

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Aranesp debe administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para garantizar la utilización de la dosis eficaz más baja autorizada de Aranesp que permita proporcionar control adecuado de los síntomas de anemia y el mantenimiento de concentraciones de hemoglobina menores o iguales a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica. En pacientes con una respuesta pobre de la hemoglobina a Aranesp, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Aranesp se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento.

Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Fase de corrección:

La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0,45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis también pueden administrarse las siguientes dosis iniciales en una inyección única por vía subcutánea: 0,75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas ó 1,5 µg/kg una vez al mes. Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dL (0,6 mmol/L) en cuatro semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada cuatro semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

Fase de mantenimiento:

En pacientes sometidos a diálisis, Aranesp se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada dos semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, se puede continuar administrando Aranesp como una inyección única una vez cada semana o una vez cada dos semanas o una vez al mes. En los pacientes tratados con Aranesp una vez cada dos semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Aranesp puede ser entonces administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a dos veces la dosis previa administrada una vez cada dos semanas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1,25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo del índice de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Después de un ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes apropiados de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos tratados con r-HuEPO una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Aranesp ($\mu\text{g}/\text{semana}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp administrado cada dos semanas ($\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Aranesp se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer

Aranesp debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dL (6,2 mmol/L)) con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL (7,5 mmol/L). Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad; por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La dosis inicial recomendada es de 500 µg (6,75 µg/kg) administrados una vez cada tres semanas, o bien una dosis de 2,25 µg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de nueve semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con Aranesp se suspenderá aproximadamente cuatro semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 µg, 300 µg y 150 µg.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8,1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Aranesp. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7,5 mmol/L) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50%.

Método de administración

Aranesp se administra de forma subcutánea o intravenosa, tal como se describe en la posología. Rotar las zonas de inyección e inyectar lentamente para evitar molestias en la zona de la inyección.

Aranesp se entrega listo para su uso en una jeringa prellenada. Las instrucciones de uso, manejo y eliminación se encuentran en la sección de Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse o administrarse en infusión con otros medicamentos.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 4 de diciembre del 2019, allegado mediante radicado No. 20191255947
- Información para Prescribir Versión 4 de diciembre del 2019, allegado mediante radicado No. 20191255947

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.19. ARANESP® 100 mcg SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA

Expediente : 20087648
Radicado : 20191255979
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0.5 mL de solución contiene 100 mcg de Darbepoetina Alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Hipertensión mal controlada.

Precauciones y advertencias:

General

Para mejorar la trazabilidad de los ESAs, el nombre comercial del agente estimulante de la eritropoyesis administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Aranesp. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp. En pacientes con IRC tratados con Aranesp, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y convulsiones.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Aranesp debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los ESAs y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se debe considerar la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas al tratamiento con epoetinas, incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales. Se han observado casos más graves con epoetinas de acción prolongada.

En el momento de la prescripción se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar atentamente las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar Aranesp inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha experimentado una reacción cutánea grave como el SSJ o la NET debido al uso de Aranesp, no se debe reiniciar el tratamiento con Aranesp en este paciente en ningún momento.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina, asociados con ESAs, incluyendo Aranesp. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con IRC tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Aranesp.

Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test de anticuerpos de anti-eritropoyetina. Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Aranesp, por lo que no se tienen datos disponibles de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y r-HuEPO, Aranesp se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Aranesp debe utilizarse con precaución en pacientes con anemia de células falciformes.

El uso indebido de Aranesp en personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aranesp se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Aranesp.

El riesgo notificado de eventos vasculares trombóticos (EVT) debe sopesarse detenidamente frente a los beneficios que se obtendrán del tratamiento con darbepoetina alfa, especialmente en el caso de pacientes que presenten factores de riesgo de EVT, incluyendo obesidad o antecedentes de EVT (p. ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o accidente cerebrovascular).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente “libre de sodio”.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección Posología y forma de administración. En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de eventos cardiovasculares graves o eventos cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron ESAs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a que dosis altas acumuladas de epoetina podrían asociarse con mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares serios. En pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a epoetina, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 mcg/L o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Aranesp. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Aranesp hasta que dichos niveles sean corregidos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con cáncer

Efecto sobre el crecimiento del tumor

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, el uso de Aranesp y otros ESAs ha mostrado:

- reducción del tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dL (8,7 mmol/L). El uso de ESAs no está indicado en esta población de pacientes.
- supervivencia global reducida y aumento del número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 a 14 g/dL (7,5 a 8,7 mmol/L).
- incremento del riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de ESAs no está indicado en esta población de pacientes.
- incremento del riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o muerte en un 9% en el grupo de epoetina alfa más el tratamiento habitual, según lo observado en un análisis primario e incremento del riesgo en un 15% no descartable estadísticamente en pacientes con cáncer de mama metastásico recibiendo quimioterapia, cuando el objetivo de la administración era conseguir un intervalo de concentración de hemoglobina de entre 10 y 12 g/dL (de 6,2 a 7,5 mmol/L).
- no inferioridad de la darbepoetina alfa frente a placebo en lo que respecta a la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado que recibían quimioterapia, cuando se administraba para conseguir un nivel de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la expectativa de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente

En pacientes con tumores sólidos o patologías linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la sección Posología y forma de administración con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con Aranesp en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se detectó alteración en la fertilidad.

Debe tenerse precaución a la hora de prescribirlo a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si Aranesp se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Aranesp teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aranesp no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas identificadas y asociadas con Aranesp son hipertensión, apoplejía, eventos tromboembólicos, convulsiones, reacciones alérgicas, rash/eritema y aplasia pura de células rojas (APCR); ver Advertencias y precauciones.

El dolor en la zona de inyección se reportó como atribuible al tratamiento en los estudios donde Aranesp fue administrado con inyección subcutánea. La molestia en la zona de la inyección fue generalmente leve y transitoria en su naturaleza y ocurrió predominantemente luego de la primera inyección.

Lista tabulada de reacciones adversas

La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según clasificación por sistema y por órgano, y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Los datos se presentan de forma separada para la IRC y los pacientes con cáncer que reflejan los perfiles diferentes de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Los datos presentados de ensayos controlados incluyen 1.357 pacientes de los cuales 766 fueron tratados con Aranesp y 591 con r-HuEPO. En el grupo tratado con Aranesp, el 83% de los pacientes estaban recibiendo diálisis y el 17% no estaban recibiendo diálisis. La apoplejía fue identificada como una reacción adversa en un estudio clínico adicional (TREAT).

La incidencia de reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida ^{2*}	Aplasia Pura de Células Rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente*	Hipersensibilidad ^a
Trastornos del sistema	Frecuentes	Apoplejía ^b

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
nervioso		
	Poco frecuente ^{1*}	Convulsiones
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos ^c
	Poco frecuente ¹	Trombosis en el acceso vascular para diálisis ^d
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash/eritema ^e
	Desconocida ²	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección
	Poco frecuente ¹	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Fuente: se incluyen 5 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con tratamiento activo, excepto en el caso de la apoplejía, que se identificó como reacción adversa en el estudio TREAT.

¹ Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento Guideline on Summary of Product Characteristics (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fue determinada utilizando 'Regla de tres'.

² La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

^a La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

^b La apoplejía incluye los términos preferentes «apoplejía hemorrágica», «apoplejía isquémica», «accidente cerebrovascular» y «apoplejía en evolución».

^c Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia arterial», «tromboflebitis», «trombosis» y «trombosis venosa en miembro».

^d La trombosis en el acceso vascular para diálisis incluye todas las reacciones adversas de la Consulta MedDRA de Amgen (AMQ) «Trombosis en el acceso vascular para diálisis».

^e La reacción adversa Rash/eritema incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash macular», «rash generalizado», «eritema».

Pacientes con cáncer

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de datos agrupados de ocho estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de Aranesp con un total de 4.630 pacientes (Aranesp 2.888, placebo 1.742). Los pacientes con tumores sólidos (p. ej., en cáncer de pulmón, de mama, de colon y de ovarios) y malignidades linfoides (p. ej., linfoma, mieloma múltiple) fueron incluidos en los estudios clínicos.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por sistema y órgano de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Hipersensibilidad ^a
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente ¹	Convulsiones
Trastornos cardíacos	Frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuente	Eventos tromboembólicos ^b , incluida la embolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash/eritema ^c
	Desconocida ²	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel,
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Edema ^d
	Frecuente	Dolor en el sitio de inyección ^e
	Poco frecuente ¹	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

¹ Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento Guideline on Summary of Product Characteristics (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fueron determinadas con el principio «Regla de tres».

² La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

Fuente: se incluyen 8 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

^a La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

^b Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia», «trombosis», «trombosis venosa profunda», «trombosis en la vena yugular», «trombosis venosa», «trombosis arterial», «trombosis venosa pélvica», «embolia periférica» y «embolia pulmonar», así como «trombosis en un dispositivo médico», dentro del SOC «Problemas relativos a productos».

^c Las reacciones adversas rash incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash generalizado», «rash papular», «eritema», «rash exfoliativo», «rash maculopapular» y «rash vesicular», así como «rash pustular» dentro del SOC «Infecciones e infestaciones».

^d Edema: incluye los términos preferentes «edema periférico», «edema», «edema generalizado», «edema debido a enfermedad cardíaca» y «edema de cara».

^e Dolor en el lugar de la inyección incluye los términos preferentes «dolor en la zona de inyección», «dolor en el lugar de aplicación», «dolor en la localización de un catéter», «dolor en la localización de una infusión» y «dolor en la zona de vasopunción».

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pacientes con insuficiencia renal crónica

La apoplejía se reportó como frecuente en pacientes con IRC en TREAT.

En casos aislados, el anticuerpo neutralizante anti-eritropoyetina mediado por aplasia pura de células rojas (APCR) asociada con la terapia de Aranesp ha sido reportado principalmente entre pacientes con IRC tratada de forma subcutánea. Si se llega a diagnosticar APCR, se debe discontinuar la terapia con Aranesp y los pacientes no deben comenzar con otra proteína eritropoyética recombinante.

La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con IRC. Las reacciones de hipersensibilidad también se notificaron como muy frecuentes en los grupos placebo. Se han notificado, en la experiencia poscomercialización, reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa (ver Advertencias y precauciones). La frecuencia se evalúa de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con IRC.

En los datos poscomercialización se han notificado eventos de trombosis del acceso vascular (como complicación de acceso vascular, trombosis de fístula arteriovenosa, trombosis del injerto, trombosis de una derivación, complicación en la zona de la fístula arteriovenosa, etc.) en pacientes con IRC sometidos a diálisis. La frecuencia se estimó como poco frecuente a partir de los datos del ensayo clínico.

Pacientes con cáncer

La hipertensión se ha observado en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se evaluó según los datos de ensayos clínicos como común en pacientes con cáncer y también fue común en los grupos de placebo.

Las reacciones de hipersensibilidad se observaron en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en pacientes con cáncer. Las reacciones de hipersensibilidad también fueron muy comunes en los grupos de placebo. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con cáncer. Las convulsiones fueron comunes en los grupos de placebo.

Interacciones:

Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo, ciclosporina y tacrolimus. Si se administra Aranesp concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

Vía de administración: Subcutánea o Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Aranesp debe iniciarlo un médico con experiencia en las indicaciones arriba mencionadas.

Posología

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Aranesp debe administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). En pacientes que no están

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para garantizar la utilización de la dosis eficaz más baja autorizada de Aranesp que permita proporcionar control adecuado de los síntomas de anemia y el mantenimiento de concentraciones de hemoglobina menores o iguales a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica. En pacientes con una respuesta pobre de la hemoglobina a Aranesp, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

El tratamiento con Aranesp se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento.

Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Fase de corrección:

La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0,45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis también pueden administrarse las siguientes dosis iniciales en una inyección única por vía subcutánea: 0,75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas ó 1,5 µg/kg una vez al mes. Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dL (0,6 mmol/L) en cuatro semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada cuatro semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

Fase de mantenimiento:

En pacientes sometidos a diálisis, Aranesp se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada dos semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, se puede continuar administrando Aranesp como una inyección única una vez cada semana o una vez cada dos semanas o una vez al mes. En los pacientes tratados con Aranesp una vez cada dos semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Aranesp puede ser entonces administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a dos veces la dosis previa administrada una vez cada dos semanas.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1,25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo del índice de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Después de un ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes apropiados de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos tratados con r-HuEPO una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Aranesp ($\mu\text{g}/\text{semana}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp administrado cada dos semanas ($\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Aranesp se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer

Aranesp debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina $\leq 10 \text{ g/dL}$ ($6,2 \text{ mmol/L}$)) con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL ($7,5 \text{ mmol/L}$). Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad; por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL ($6,2 \text{ mmol/L}$) y 12 g/dL ($7,5 \text{ mmol/L}$). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL ($7,5 \text{ mmol/L}$); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL ($7,5 \text{ mmol/L}$).

La dosis inicial recomendada es de $500 \mu\text{g}$ ($6,75 \mu\text{g}/\text{kg}$) administrados una vez cada tres semanas, o bien una dosis de $2,25 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de nueve semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con Aranesp se suspenderá aproximadamente cuatro semanas después de terminada la quimioterapia.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 µg, 300 µg y 150 µg.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8,1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Aranesp. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7,5 mmol/L) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50%.

Método de administración

Aranesp se administra de forma subcutánea o intravenosa, tal como se describe en la posología. Rotar las zonas de inyección e inyectar lentamente para evitar molestias en la zona de la inyección.

Aranesp se entrega listo para su uso en una jeringa prellenada. Las instrucciones de uso, manejo y eliminación se encuentran en la sección de Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse o administrarse en infusión con otros medicamentos.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto Versión 4 de diciembre del 2019, allegado mediante radicado No. 20191255979
- Información para Prescribir Versión 4 de diciembre del 2019, allegado mediante radicado No. 20191255979

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.20. LIOTON® 1000 UI/g GEL

Expediente : 206903
Radicado : 20191256007
Fecha : 20/12/2019
Interesado : A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riuniti S.R.L.

Composición: Cada 100 g de gel contiene 100.000 UI de Heparina Sódica

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones:

Síndromes varicosos y sus complicaciones; flebotrombosis, tromboflebitis, periflebitis superficiales, úlceras varicosas. Varicoflebitis post-operatorias, secuelas dérmicas de safenectomía. Traumas y contusiones; infiltrados y edemas localizados, hematomas subcutáneos. Afecciones traumáticas de los aparatos músculo-esquelético y cápsula-ligamentos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad hacia el principio activo o a uno de los ingredientes de la fórmula. No utilizarse en personas con tendencia a hemorragias, trombocitopenia. Lioton 1000 UI/g Gel no se utilizará en caso de hemorragias, heridas abiertas e infectadas. No poner en contacto con mucosas.

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Precauciones generales:

La decisión de utilizar Lioton 1000 UI/g Gel cuando existe un sangrado debe ser evaluada cuidadosamente. La administración de heparina puede alargar el tiempo de protrombina en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales.

El uso por tiempo prolongado de productos para uso tópico, puede dar origen a fenómenos de sensibilidad; en tal caso hay que interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada.

Lioton 1000 UI/g Gel no influye sobre el sistema nervioso central y no tiene efecto sobre la aptitud al conducir un vehículo y/o utilizar máquinas de precisión.

Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

Estudios controlados realizados en animales experimentales o mujeres embarazadas no están disponibles. Dado que la heparina no cruza la barrera placentaria no pasa a la leche materna, no es previsible esperar un efecto teratogénico directo sobre el feto humano y no existe ningún Índice de riesgo durante el periodo de lactancia. Hasta ahora, no se disponen de estudios relativos a los posibles efectos de Lioton 1000 UI/g Gel sobre los lactantes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas presentadas con mayor frecuencia con Lioton 1000 UI/g Gel son: dermatitis por contacto, irritación local, fenómenos alérgicos locales y prurito. Con menor frecuencia se ha descrito la aparición de eritema, dermatosis, sequedad cutánea, ardor, sensación de frío y urticaria. Muy raramente se ha descrito la posibilidad de necrosis cutánea en la zona de aplicación. El uso por tiempo prolongado de productos para uso tópico, puede ocasionar fenómenos de sensibilidad.

Interacciones:

Aunque con Lioton 1000 UI/g Gel no es previsible el riesgo de interacción dada la vía de administración del preparado y la baja absorción del principio activo, en la bibliografía se encuentran descritas las siguientes interacciones farmacológicas con la heparina administrada por vía oral o parenteral:

Afectación de la función plaquetaria con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, dextrano, dipiridamol, estos pueden aumentar el riesgo de hemorragias y se deben

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrar con precaución en pacientes que reciben heparina. A su vez, en el efecto anticoagulante de la heparina pueden interferir otros compuestos como nitroglicerina, glucósidos cardíacos, nicotina, quinina y tetraciclinas.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Aplicar 3 a 10 cm de gel sobre el área afectada de 1 a 3 veces al día y frotar ligeramente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 12 / 2019 allegado mediante radicado No. 20191256007
- Información para Prescribir Versión 12 / 2019 allegado mediante radicado No. 20191256007

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.21. HUMIRA® AC

Expediente : 19939766
Radicado : 20191163934
Fecha : 26/08/2019
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada y vial de 0.8 mL cada uno contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica y artritis temprana.

Humira está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Espondilitis anquilosante

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Humira está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa

Humira está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Acta No. 04 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uveitis

Humira está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos, en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Humira está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

Humira está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Humira está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría

Humira está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

- Humira no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Humira o a cualquiera de sus excipientes.
- Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas.
- Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Humira. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Humira.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Humira. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Humira, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Humira. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)*.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Humira, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Humira en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Humira. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Humira cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Humira deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira.

* Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Humira. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Humira, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre-existentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Humira, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Humira. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Humira.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso 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

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con Humira en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de Humira.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con Humira. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Humira en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con Humira, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Humira, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de Humira en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con Humira y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con Humira y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con Humira y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira.

Los pacientes que se tratan con Humira pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con Humira.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Humira no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otros antagonistas

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben Humira. Humira debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). Humira está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con Humira debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con Humira puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Humira fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con Humira, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Reacciones adversas:

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (incluyendo Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis

Humira fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan Humira.

Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron Humira y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con Humira y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 4 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 4: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares
		Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis,

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium</i> complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Poco común	Pancitopenia

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Raro	
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común Común	Incremento de los lípidos Hipopotasemia elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común Común Poco común Raro	Cefalea Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa Tremor, neuropatía Esclerosis múltiple

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
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
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
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 (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre) Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal
	Poco común	Nicturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)
	Común	Dolor en el pecho, Edema.
	Poco común	Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas		
** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta		

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveitis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con Humira presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con Humira y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con Humira y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con Humira después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con Humira en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con Humira realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con Humira realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa. Durante las partes controladas de los ensayos pivote con Humira en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con Humira versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con Humira y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con Humira y 3.2 (1.3, 7.6)) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con Humira y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con Humira y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían Humira al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con Humira y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con Humira en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo Humira. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de Humira debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de Humira (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con Humira y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre Humira y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de Humira (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con Humira y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de Humira (dosis

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con Humira y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de Humira (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con Humira y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de Humira (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con Humira y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de Humira (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con Humira y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de Humira en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 6.1% de los pacientes tratados con Humira y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ 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 Humira en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ 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.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en los estudios de Fase 3 de Humira en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes post-mercadeo de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de Humira y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con Humira.

Reacciones Adversas Adicionales De la Vigilancia Post-comercialización o Ensayos Clínicos de Fase IV

Se reportaron eventos adversos durante el uso de Humira después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de Humira.

Tabla 5: Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas (**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira	

Interacciones:

Cuando se administró Humira a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de Humira ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre Humira y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró Humira con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina,

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

La administración concurrente de bloqueadores de TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, en comparación con los bloqueadores de TNF solos. Esta combinación no ha demostrado mayor beneficio clínico. No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y abatacept.

La administración concurrente de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro agente bloqueador de TNF se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones graves, un mayor riesgo de neutropenia y ningún beneficio adicional. Por lo tanto, No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y anakinra.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

No existe interferencia conocida entre Humira y las pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de Humira para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de Humira recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs)	10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con AIJ poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis de Humira recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal.

Un PEN de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de Humira en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Humira no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento:

- 20 mg en semanas alternas. Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para la dosis de mantenimiento.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento:

- 40 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Humira no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de Humira es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de Humira en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de Humira en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Preparación de Humira

Humira debe utilizarse según la guía y supervisión médica. Los pacientes pueden autoinyectarse Humira si su médico determina su conveniencia y con seguimiento médico, si es necesario, después de entrenamiento adecuado en las técnicas de inyección subcutánea.

Los sitios de autoinyección incluyen el muslo o el abdomen. Deben rotarse los sitios de inyección. Las nuevas inyecciones nunca deberán aplicarse en áreas donde la piel esté sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

Antes de su administración, los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Humira no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o vial.

Todo producto no utilizado o el material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Uso pediátrico

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Humira no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento Humira en pacientes pediátricos para otras indicaciones diferentes a la artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos y psoriasis pediátrica en placa.

Uso geriátrico

Del número total de sujetos en los estudios clínicos llevados a cabo con Humira, el 9.4% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente 2.0% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Para esta población no se requieren ajustes en la dosificación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191163934
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191163934

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.22. ENGERIX®-B 20 SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 34354
Radicado : 20191225293
Fecha : 15/11/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada mL contiene 20 mcg de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B purificado (HBSAG) equivalente a 20 UG derivada de plasma

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Engerix-B está indicada para la inmunización activa contra la infección del virus de la hepatitis B (VHB) causada por todos los subtipos conocidos, en sujetos de todas las edades que se consideren en riesgo de estar expuestos al VHB. Puede esperarse que la hepatitis D también se prevenga por medio de la inmunización con Engerix-B, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no ocurre en ausencia de infección de hepatitis B.

Contraindicaciones:

Engerix-B no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna, o a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de Engerix-B.

La infección por el VIH no está considerada como una contraindicación para la vacunación contra hepatitis B.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Engerix-B debe posponerse en sujetos que padezcan de enfermedad aguda febril severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización.

Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que exista la infección no diagnosticada al momento de la inmunización. La vacuna puede no prevenir la infección de hepatitis B en dichos casos.

La vacuna no evitará infecciones provocadas por otros patógenos que se sabe que infectan el hígado, tales como el virus de la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E.

La respuesta inmune a las vacunas de hepatitis B está relacionada con diversos factores, incluyendo edad mayor, sexo masculino, obesidad, tabaquismo y vía de administración. Pueden considerarse dosis adicionales en sujetos que pueden responder menos a la administración (por ejemplo: más de 40 años de edad, etc) de las vacunas de la hepatitis B.

En pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes en hemodiálisis, pacientes infectados con VIH y personas con un sistema inmunológico alterado, pueden no obtenerse títulos adecuados de anticuerpos anti-HBs después del curso de inmunización primaria y

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por lo tanto, dichos pacientes pueden requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y supervisión apropiada siempre debe estar disponible en el caso infrecuente de producirse reacciones anafilácticas después de la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Engerix-B no debe aplicarse en la región glútea o por vía intradérmica, ya que esto puede dar como resultado una respuesta inmune más baja.

Engerix-B no deberá bajo ninguna circunstancia administrarse por vía intravascular.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todas las personas vacunadas.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Reacciones adversas:

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 300 pacientes

Las frecuencias se comunican como:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)
Frecuentes: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Raras: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Muy raras: ($< 1/10.000$) incluyendo notificaciones aisladas

Tipo de Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
Ensayos clínicos		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Rara	Linfadenopatía

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la nutrición y el metabolismo	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea (muy frecuente con la formulación de 10), somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Parestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rara	Exantema, prurito, urticaria
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia
	Rara	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Inflamación en el sitio de inyección, malestar, reacción en el sitio de inyección (como induración), fiebre ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)
	Poco frecuente	Síntomas pseudo-gripales
Datos de post-marketing		
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Trombocitopenia	
Trastornos inmunológicos	Anafilaxis, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero	
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, convulsiones, hipoestesia, encefalitis, encefalopatía, neuropatía, neuritis	
Trastornos vasculares	Hipotensión, vasculitis	
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular	

En un ensayo comparativo en sujetos de 11 años a 15 años de edad inclusive, la incidencia de síntomas locales y generales solicitados comunicados después de un esquema de dos dosis de Engerix-B 20 µg fue globalmente similar a la incidencia comunicada después del esquema convencional de tres dosis de Engerix-B 10 µg.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

La administración simultánea de Engerix-B y una dosis estándar de IgHB no da como resultado títulos bajos de anticuerpos anti-HBs, siempre y cuando se administren en sitios diferentes.

Engerix-B puede administrarse concomitantemente con DTP, DT y/o vacunas contra la poliomielitis, si esto se ajusta adecuadamente con el esquema de inmunización recomendado por las Autoridades de Salud del país.

Engerix-B también puede administrarse conjuntamente con las vacunas contra sarampión-parotiditis-rubéola, Haemophilus influenzae tipo b, hepatitis A y BCG.

Engerix-B puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra el Papilomavirus Humano (HPV) (Cervarix).

La administración de Engerix-B al mismo tiempo que Cervarix no ha mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos de HPV. Las medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos anti HBs fueron más bajas en la coadministración, pero se desconoce la importancia clínica de esta observación debido a que los índices de seroprotección no se vieron afectados. La proporción de sujetos que alcanzaron niveles de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml fue de 97.9% para la vacunación concomitante y de 100% para Engerix-B solo.

Las distintas vacunas inyectables siempre deberán aplicarse en diferentes sitios.

Intercambiabilidad de vacunas de la hepatitis B

Engerix-B puede utilizarse para completar un esquema de inmunización primaria iniciado ya sea con vacunas contra hepatitis B derivadas de plasma o con otras producidas mediante ingeniería genética, o como una dosis de refuerzo en sujetos que hayan recibido previamente un curso de inmunización primaria con vacunas contra hepatitis B derivadas de plasma o con otras producidas mediante ingeniería genética.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Vacuna de la dosis de 20 μ g. La dosis de 20 μ g (en 1.0 ml de suspensión) es para el uso en sujetos de 20 años o mayores.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacuna de la dosis de 10 µg. La dosis de 10 µg (en 0.5 ml de suspensión) es para el uso en recién nacidos, lactantes y niños hasta 19 años de edad inclusive.

Sin embargo, la vacuna de 20 µg también se puede utilizar en sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, en forma de un programa de 2 dosis en casos de bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando pueda garantizarse el cumplimiento con el ciclo completo de vacunación.

Programa de vacunación primario

- Todos los sujetos:

Un programa de 0, 1 y 6 meses proporciona una protección óptima en el mes 7 y produce títulos de anticuerpos altos. Un programa acelerado, con inmunización a los 0, 1 y 2 meses, protegerá de forma más rápida, y se espera que invite a un mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Con este programa, deberá administrarse una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar la protección a largo plazo, ya que los títulos después de la tercera dosis son menores que los obtenidos después del programa de 0, 1 y 6 meses. En lactantes, este programa permitirá la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis B con otras vacunas infantiles.

- Sujetos de 20 años de edad y mayores:

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se requiera una inducción de la protección incluso más rápida, por ej., personas que viajan a áreas muy endémicas y quienes comienzan un ciclo de vacunación contra la hepatitis B el mes anterior a marcharse, se podrá seguir un programa de tres inyecciones intramusculares que se administrarán los días 0, 7 y 21. Cuando se aplica este programa, se recomienda una cuarta dosis 12 meses después de la primera dosis.

- Sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive:

Se podrá administrar la vacuna de 20 µg a sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, conforme a un programa de 0 y 6 meses. Sin embargo, en este caso, es posible que no se obtenga una protección contra la hepatitis B hasta después de la segunda dosis. Por lo tanto, sólo se debe seguir este programa cuando haya un bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando se pueda garantizar que se va a completar el ciclo de vacunación de dos dosis. Si no se pueden garantizar las dos condiciones (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis, viajeros a áreas endémicas y personas en contacto cercano con sujetos infectados), deberá seguirse el esquema de 3 dosis o el acelerado de la vacuna de 10 µg.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de 16 años y mayores:

El programa de inmunización primaria para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis, es cuatro dosis dobles [4 x (2 x 20 µg)] el día elegido, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses de la fecha de la primera dosis. Deberá ajustarse el programa de inmunización para garantizar que el título de anticuerpos contra la hepatitis B permanezca igual o mayor que el nivel de protección aceptado de 10 UI/l.

- Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de hasta 15 años de edad inclusive, incluyendo a recién nacidos:

Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes en hemodiálisis, tienen una respuesta inmunitaria menor a las vacunas de la hepatitis B. Se puede utilizar el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o de 0, 1 y 6 meses de Engerix-B 10 µg. En base a la experiencia en adultos, la vacunación con una dosis mayor de antígenos puede mejorar la respuesta inmunitaria. Hay que considerar la realización de pruebas serológicas después de la vacunación. Podrán ser necesarias dosis adicionales de vacuna para garantizar un nivel de protección contra la hepatitis B ≥ 10 UI/l.

- Sospecha de exposición o exposición conocida al VHB:

En circunstancias en las que la exposición al VHB se haya producido recientemente (por ejemplo, pinchazo con una aguja contaminada), se puede administrar la primera dosis de Engerix-B simultáneamente con inmunoglobulina contra la hepatitis B (IgHB), que se debe administrar, no obstante, en un lugar diferente. Se aconseja el programa de inmunización de 0, 1, 2 y 12 meses.

- Recién nacidos cuyas madres sean portadoras del VHB:

La inmunización con Engerix-B (10 µg) de estos recién nacidos deberá iniciarse al nacer, y deberá seguirse uno de los dos programas de inmunización. Podrá utilizarse el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o el de 0, 1 y 6 meses; sin embargo, el primer programa proporciona una respuesta inmune más rápida. Cuando estén disponibles, deberán administrarse IgHB de forma simultánea con Engerix-B en un lugar de inyección distinto, ya que así se podrá aumentar la eficacia protectora.

Estos esquemas de inmunización pueden ajustarse para adaptarlos a las prácticas locales de inmunización respecto a la edad recomendada de administración de otras vacunas infantiles.

Dosis de refuerzo

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, algunos programas oficiales de vacunación recomiendan en la actualidad una dosis de refuerzo que debe respetarse.

Para pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos, se recomiendan dosis de refuerzo para asegurar un nivel de anticuerpos ≥ 10 UI/l.

Existen datos disponibles sobre la dosis de refuerzo, que indican que ésta se tolera de la misma forma que el ciclo de vacunación primario.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión GDS 14-IP110 (4 noviembre 2014)
- Información para Prescribir Versión GDS 14-IP110 (4 noviembre 2014)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. EVENITY® 210 mg (ROMOSUZUMAB) (AUDIENCIA)

Radicado : 20191229879
Fecha : 21/11/2019
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesión de Marzo de 2020 al interesado Amgen Biotecnológica S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Evenity® 210 (Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.8).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7.2. SPRAVATO (SKETAMINA) SPRAY NASAL (AUDIENCIA)

Radicado : 20191232299
Fecha : 25/11/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesión de Marzo de 2020 al interesado Janssen Cilag S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Spravato Spray Nasal (Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5).

3.7.3. “ESFUERZO CONSIDERABLE”, NO DIVULGACIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA QUE SE SOLICITA PROTECCIÓN Y EVALUACIÓN DE SIMILITUD DE MOLÉCULAS

Radicado : 20191216078
Interesado : Fundación Ifarma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

La evaluación del “esfuerzo considerable”:

- Cuál es la definición legal del concepto de “esfuerzo considerable”
- Cuáles son las pruebas solicitadas (información, documentos, entre otros) que el solicitante debe entregar al INVIMA como soporte para demostrar que la obtención de la información no divulgada ha significado un “esfuerzo considerable”
- Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de que el solicitante ha realizado un “esfuerzo considerable”

La evaluación de la no divulgación de la información sobre la que se solicita la protección:

- Cuál es la definición legal del concepto de “información no divulgada”
- Cuáles son las pruebas solicitadas (información, documentos, entre otros) que el solicitante debe entregar al INVIMA como soporte para demostrar que la información sobre la que se solicita protección no ha sido divulgada.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

-Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de que la información sobre la que se está solicitando protección no ha sido divulgada.

La evaluación de similitud de las moléculas:

-Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de la similitud entre la molécula sobre la que se está pidiendo la protección y las previamente protegidas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.4. TERIPARATIDE

Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto sobre sí los productos con principio activo teriparatide (en Colombia) tienen dentro de sus precauciones y advertencias: convulsiones debido a hipocalcemia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.2, en el sentido de retirar lo relacionado con la advertencia “convulsiones debido a hipocalcemia”, por cuanto revisado el estado del arte no se evidencia información que soporte dicha advertencia.

3.7.5. VACUNA TETRAVALENTE EXPERIMENTAL CONTRA EL DENGUE

Radicado: 20191242823
Fecha: 06/12/2019
Interesado: Takeda S.A.S.

Se informa a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acerca de la correspondencia allegada por el interesado con el asunto: Notificación Actualización – Publicación de los resultados de DEN 301 parte1

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información presentada. La Sala continua pendiente de resultados adicionales de los estudios.

**3.7.6. BRONCHO VAXOM CÁPSULAS
BRONCHO VAXOM
BRONCHO VAXOM NIÑOS SOBRES**

Radicado: 20191241487
Expediente: 5581 / 24275 / 19942558
Fecha: 05/12/2019
Interesado: Química Suiza Colombia S.A.S.

Se informa a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acerca de la correspondencia allegada por el interesado con el asunto: Nueva Información de Seguridad de los productos que contienen lisados bacterianos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información presentada.

3.7.7. GARDASIL-VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Radicado : 20191181631
Fecha : 26/02/2020
Interesado : Mónica León del Río

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informar cual fue el sustento científico para realizar el cambio en el concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2014 segunda parte numeral 3.1.3.7, en cuanto a las contraindicaciones y advertencias que a la letra manifestaba:

“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar la actualización de la etapa de filtración durante el proceso de fabricación adicional del principio activo: Merck Sharp Dohme Corp, Elkon Virginia USA.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, de acuerdo a la solicitud del interesado, la Sala considera que las contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia, deben quedar así:

...Contraindicaciones y advertencias:... Síndrome de Guillan-Barre, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea, mareos...”

Cambiando el referido concepto mediante Acta No. 08 de 2015, en el sentido de omitir en contraindicaciones y advertencias: “Síndrome de Guillan-Barré, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea, mareos...”

De la misma manera, informar sobre "(...) los resultados de las investigaciones sobre seres humanos y los eventos adversos de las mismas".

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.8. MICROESFERAS DE RESINA SIR-SPHERES® Y-90

Radicado : 20191251176
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Medirex S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto legal y técnico en el caso de del producto de la referencia acerca de los siguientes temas:

1. Las Microesferas de resina SIR-Spheres® Y-90 son un dispositivo médico implantable activo (AIMD) según lo establece el CVL aportado, quisiéramos corroborar si en Colombia se debe tramitar este tipo de productos con una solicitud de registro sanitario nuevo para Dispositivos Médicos de Riesgo IIB, como establece el Decreto 4725 de 2005 Regla 10 ítem “d) Los dispositivos médicos activos destinados a emitir radiaciones ionizantes y que se destinen a la radiología con fines diagnósticos y terapéuticos, incluidos los productos para controlar y vigilar dichos productos o que influyan directamente en el funcionamiento de los mismos, se incluirán en la clase IIB” o se debe proceder como registro sanitario de medicamentos.
2. Adicionalmente quisiéramos saber si es necesario una certificación adicional por parte del INVIMA, para el manejo de este tipo de productos, teniendo en cuenta que Medirex S.A.S. cuenta con la certificación de capacidad de almacenamiento y acondicionamiento de Dispositivos Médicos para importar.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.9. KEYTRUDA EN COMBINACION CON AXITINIB

Radicado : 20201007449 / 20201021350

Fecha : 04/02/2029

Interesado : MSD

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

Por medio del Acta No. 14 de 2019 numeral 3.4.2.3 y la Resolución 2019056628 del 16 de Diciembre de 2019, se aprobó la siguiente indicación para el producto Keytruda con expediente 20085509:

“Keytruda, en combinación con Axitinib, está indicado para el tratamiento de la primera línea de pacientes con carcinoma de celular renales avanzado (CCR)”

Por lo cual solicitamos se nos aclare lo siguiente:

- ¿El producto Axitinib puede ser prescrito, autorizado y utilizado por los médicos tratantes y EPS, en combinación con Keytruda para el tratamiento de la primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado?, esto teniendo en cuenta que la indicación se encuentra autorizada en el registro sanitario de Keytruda conforme al Acta No. 14 de 2019, sin embargo, el registro sanitario de Axitinib no lo incluye expresamente y es entendible que no se requiere un concepto adicional para Axitinib dado que el producto ya está incluido en el concepto de Keytruda.

Mediante alcance al radicado No. 20201007449, presentado con escrito No. 20201021350, el interesado adicionalmente solicita:

Que en el plazo interino hasta la publicación del concepto final, se publique un concepto ratificando la aprobación de la indicación de Pembrolizumab en combinación con Axitinib, incluyendo que el estudio principal que dio origen a la aprobación de esta indicación fue el “KEYNOTE-426 Estudio fase III de Pembrolizumab mas Axitinib versus Sunitinib monoterapia en carcinoma de célula renal localmente avanzado o metastásico”, presentado

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en el radicado de solicitud de ampliación de indicaciones con el número 20191027337, folios 339 a 1715.

Lo anterior de acuerdo al concepto del Acta No. 14 de 2019 numeral 3.4.2.3 y la Resolución 2019056628 del 16 de Diciembre de 2019, que aprobó la siguiente indicación para el producto Keytruda con expediente 20085509:

“Keytruda, en combinación con Axitinib, está indicado para el tratamiento de la primera línea de pacientes con carcinoma de celular renales avanzado (CCR)”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.10. NUSINERSEN

Radicado : 20201007088

Fecha : 16/01/2020

Interesado : Coomeva

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

1. Ante la mención que “aclara que la edad de inicio de uso para Nusinersen incluye los niños con 6 años cumplidos, es decir antes de cumplir los 7 años”, se solicita una nueva revisión y aclaración sobre el tema, toda vez que la indicación Invima del medicamento Nusinersen actualmente aprobada (y disponible en la página del Invima al día de hoy), plantea explícitamente su indicación para inicio de tratamiento en menores de 6 años.

De contemplar la inclusión de pacientes con dicha edad cumplida (en contraposición con lo definido en la indicación actual del Invima y agencias regulatorias como EMA), se sugiere respetuosamente la modificación, ajuste y especificación en la redacción de la indicación aprobada para el medicamento.

2. Por otro lado, y con respecto a la referencia de revisión y modificación de la indicación del medicamento, mediante las Actas No. 13 y 14 de 2019 SEMNNIMB y los links referenciados para la consulta, me permito informar que dichos links generan error al momento de consultarlos por la web.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, en búsqueda de las Actas referenciadas por otras vías, aunque se logran obtener, no contienen en ningún apartado o mención sobre el medicamento Nusinersen. Por lo anterior, se solicita compartir las Actas referenciadas en el concepto o los links correspondientes, con el fin de realizar la respectiva consulta sobre el tema.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.11. EPISALVAN GEL

Radicado : 20201008560 / 20201011534
Fecha : 22/01/2020
Interesado : Uno Healthcare

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

1. Se tenga en cuenta la información técnica expuesta, dentro de la Sesión que realizará la Sala Especializada para estudiar la categoría de Episalvan Gel, como medicamento.
2. Se proceda a otorgar el concepto de Episalvan Gel como medicamento para que el Ministerio de Salud pueda crear el ingrediente activo en las tablas de referencia y luego Invima pueda asignar un código IUM por excepción, como Identificador Único de Medicamento (IUM) para el medicamento Episalvan Gel, debido a que el mismo está siendo autorizado en Colombia únicamente a través de la figura de Medicamentos Vitales No Disponibles.
3. Generar internamente los alineamientos necesarios con el Ministerio de Salud para brindar el concepto de Episalvan como medicamento, a fin de que el IUM por excepción sea otorgado.

Adicionalmente, el interesado allega alcance al radicado No. 20201008560 mediante radicado No. 20201011534 anexando la carta firmada por el responsable Área Regulatorios de Amryt Pharmaceuticals DAC, la cual es la confirmación de que la información anexada al radicado inicial, fue autorizada por ellos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.12. PEMBROLIZUMAB EN COMBINACIÓN CON AXITINIB

Radicado : 20201015146
Fecha : 27/01/2020
Interesado : Bristol Myers de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

1. Para la aprobación de una nueva indicación de uso de dos medicamentos como terapia combinada, ¿es necesario que, en los registros sanitarios de los dos medicamentos, esté expresamente aprobado el uso combinado de los dos medicamentos?
2. En caso de que la respuesta a la anterior pregunta sea afirmativa, ¿cuáles son los criterios para otorgar la aprobación de la indicación en uno solo de los registros sanitarios y dejar el otro registro sanitario sin aprobación expresa de la misma indicación?
3. Cuando el Invima solo ha aprobado de manera expresa el uso combinado en el registro sanitario de uno de los dos medicamentos, al momento de realizar las actividades de promoción con el cuerpo médico que permite el artículo 79 del Decreto 677 de 1995, ¿se puede válidamente hacer mención de los dos medicamentos?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.13. AXITINIB

Radicado : 20201018889
Fecha : 31/01/2020
Interesado : Bristol Myers de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Para los productos cuyo principio activo es Axitinib ¿Cuáles son las indicaciones o usos aprobados en los registros sanitario otorgados por el Invima?
2. ¿El uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, se encuentra aprobado en alguno de los registros sanitarios de medicamentos con principio activo axitinib?
3. ¿El uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, es un uso no incluido en el registro sanitario o una indicación no aprobada por el Invima para Axitinib?
4. Al momento de realizar las actividades de promoción con el cuerpo médico que permite el artículo 79 del Decreto 677 de 1995, ¿se puede válidamente hacer mención del uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.14. OMNITROPE® SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg / 1.5 mL

OMNITROPE® SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10 MG / 1.5 mL

Radicado : 20191225336 / 20191256740 / 20203000752

Fecha : 27/01/2020

Interesado : Grupo de Medicamentos y Productos Biológicos / Sandoz – Novartis de Colombia

Solicitud: El grupo de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora tener en consideración la información adicional que el titular Sandoz allega, relacionada con la denuncia sobre posible manipulación de datos preclínicos por parte del proveedor LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH, respecto a la evaluación de riesgo para los productos potencialmente involucrados.

En este sentido, se informa que Sandoz realizó una auditoria en proveedor LPT del 11 al 13 de Diciembre de 2019. La evaluación se encuentra en proceso, por lo que, en caso de evidenciarse algún hallazgo o preocupación, les informaremos a fines de Enero de 2020.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, fue realizada una evaluación de riesgo para los productos relacionados con el caso, basada en la información con la que se cuenta en este momento. Allegamos el reporte generado de esta evaluación para los productos señalados en la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.15. PRODUCTO INTRAARTICULARES QUE CONTENGAN ACIDO HIALURONICO, HIALURONATO DE SODIO Y/O POLIMERO HILANO G-F20

Radicado : 20201035866
Fecha : 21/02/2020
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Solicitud: El grupo de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora lo siguiente:

1. Conceptuar sobre la información científica aportada por Sanofi, según la consulta interna realizada con la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, toda vez que en las Actas publicadas en la página web de Invima, emitidas por la SEMNNIMB y por la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico IN VITRO, no se encuentra ningún emitido concepto a la fecha.
2. Modificar el concepto emitido en relación con los productos intraarticulares que tengan como componente Ácido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y/o Polímero Hilano G-F20 (hilano A : hilano B 9:1) conforme con los argumentos planteados en los antecedentes, en el sentido de que los productos que contengan dichos componentes, como lo es Synvisc® y Synvisc One®, se mantengan clasificados regulatoriamente como medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8. ACLARACIONES

3.8.1 HYQVIA 100 mg/mL

Expediente : 20091369
Radicado : 20191049155
Interesado : Takeda S.A. y Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Composición:
Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:
Tratamiento sustitutivo en adultos (= 18 años) en síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia congénitas.
- inmunodeficiencia variable común.
- inmunodeficiencia combinada grave.

Déficits de las subclases de IgG con infecciones recurrentes.
Tratamiento de sustitución en adultos (= 18 años) en mielomas o leucemias linfocíticas crónicas con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA.
Hipersensibilidad sistémica a la hialuronidasa o a hialuronidasa humana recombinante.
No debe administrarse de forma intravenosa.

Solicitud: Los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptualizar si es procedente unificar la información del Acta No. 25 de 2015 SEMPB numeral 3.1.3.14, y el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB numeral 3.1.3.19, y por ende indicaciones, precauciones, advertencias, interacciones, posología, grupo etéreo, inserto, IPP y demás información farmacológica para el producto Hyqvia, expediente 20091369. En caso contrario, se solicita se aclare cuáles son las indicaciones para el producto teniendo en cuenta que para la misma composición, concentración, forma farmacéutica y vía de administración posee dos evaluaciones farmacológicas diferentes en dos expedientes (20091369 y 20109713).

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

**3.8.2. KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg/VIAL
KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 mg/VIAL**

Expediente : 20058197

Radicado : 20181132848 / 20181242961 / 20191102002

Interesado : Productos Roche S.A.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 numeral 3.6.5 SEMNNIMB, respecto a las contraindicaciones y el inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.8.3. SPRAVATO - ESKETAMINA

Radicado: 20191234155

Expediente: 20154649

Fecha: 27/11/2019

Interesado: Janssen Cilag S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración al concepto del numeral 3.1.1.5 del acta 14 de 2019 SEMNNIMB y se respondan las preguntas allegadas mediante correspondencia:

- ¿Qué considera la Honorable Sala debe ser presentado en términos de data clínica, específicamente relacionado con la seguridad del producto?
- ¿Qué tipo de datos necesitan para solventar sus dudas?
- ¿Cuánto tiempo considera su Honorable Despacho es suficiente para el seguimiento de seguridad del producto?
- ¿Qué parte específicamente del riesgo beneficio es para ustedes la que causa el desbalance hacia el riesgo?
- ¿Podrían señalar en el dossier cuál es específicamente el motivo de su preocupación?

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recuerda al interesado que el Artículo 27 del Decreto 677 de 1995, especifica el procedimiento para presentar la información que permite realizar la evaluación de los productos sometidos a su competencia en cuanto a la seguridad y eficacia.

En cuanto a la pregunta sobre los motivos de preocupación, la Sala considera que éstos fueron expuestos en el concepto del Acta 14 de 2019 numeral 3.1.1.5.

3.8.4. SPINRAZA 12 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado: 20191246097
Fecha: 27/11/2019
Interesado: BIIB Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración al concepto del numeral 3.4.1.6 del acta 14 de 2019 SEMNNIMB con respecto a:

- La pertinencia de mantener la indicación limitada pacientes tipo I menores de 6 meses.
- La pertinencia de mantener la indicación limitada en pacientes tipo II y III con escala hammsmith entre 10 y 54 puntos.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que lo conceptuado en el Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.8., da respuesta a la solicitud de la referencia.

3.8.5. DENG VAXIA®

Expediente: 20121851 / 20094756
Radicado: 2016190062 / 20191173155 / 20191233386
2016190087 / 20191173152 / 20191233381
Fecha: 30/12/2018
Interesado: Sanofi Pasteur S.A

PRINCIPIO ACTIVO

Virus CYD del dengue, serotipo 1, virus CYD del dengue, serotipo 2, virus CYD del dengue, serotipo 3, virus CYD del dengue, serotipo 4 0,50000 ml vial

Forma farmacéutica

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones

Dengvaxia® está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 16 años que viven en áreas endémicas.

Contraindicaciones y advertencias

No debe recibir dengvaxia® si usted o su hijo:- es menor de 9 años de edad - es alérgico (hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los otros ingredientes de dengvaxia® que se enumeran en la sección composición.- ha desarrollado una reacción alérgica después de una administración anterior de dengvaxia. Entre las señales de una reacción alérgica se encuentran erupción con comezón, dificultad para respirar e inflamación de la cara y de la lengua.- tiene una enfermedad con fiebre moderada o alta o una enfermedad aguda. en este caso, su médico pospondrá la administración de dengvaxia® hasta que usted o su hijo se haya recuperado.- tiene un sistema inmunitario debilitado, debido a defectos genéticos, infección por el VIH o terapias que afecten al sistema inmunitario (por ejemplo dosis altas de corticoesteroides o quimioterapia).- está embarazada.- está en periodo de lactancia.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la información allegada como alcance mediante radicados 20191173152 y 20191173155 del 05/09/2019 y radicados 20191233381 y 20191233386 del 26/11/2019, solicitud para evaluación de cumplimiento a condicionamientos (incluido el inserto) por parte de la SEMPB de la Evaluación Farmacológica aprobada bajo Resolución 2016042250 del 12/10/2016, emitida en Acta No. 15 de 2016 SEMPB numeral 3.1.1.14, Acta No. 24 de 2016 II parte numeral 3.12.3 y concepto emitido por consulta interna en Acta 5 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.3, respecto al producto de referencia. Lo anterior, como parte de la evaluación del Recurso de Reposición radicado por el interesado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8.6. GALVUS MET 50 mg / 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Radicado : 20201004064
Fecha : 13/01/2020
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta con película contiene 50 mg de Vildagliptina + 500 mg de Metformina

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 07 de 2019 numeral 3.4.1.3, donde se aprueba nuevas indicaciones del producto Vildagliptina 50 mg + Metformina 500 mg, tableta recubierta, se hace extensivo a las siguientes concentraciones: Vildagliptina 50 mg + Metformina 850 mg tableta recubierta y Vildagliptina 50 mg + Metformina 1000 mg tableta recubierta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.8.7. TICAGREL 90

Radicado : 20201008523
Fecha : 17/01/2020
Interesado : AstraZeneca

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

Siendo AstraZeneca Colombia S.A.S., titular de los registros sanitarios de los productos Brilinta® 60 mg INVIMA 2016M-0017409 y Brilinta® 90 mg INVIMA 2017M-0012872-R1 y como responsable del programa de investigación y desarrollo clínico de la molécula Ticagrelor, principio activo del producto nombrado en la referencia, Ticagrel 90 Registro Sanitario INVIMA 2019M-0019317, se solicita lo siguiente:

1. Cuáles son los estudios clínicos presentados por el titular de Ticagrel 90, Registro Sanitario INVIMA 2019M-0019317, Alkem Laboratories Ltd, para soportar el uso de su producto en la indicación aprobada:

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



“Ticagrelor 90 mg está indicado en la prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con historia de infarto al miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y con alto riesgo de desarrollar eventos trombóticos.”

2. Que se aclare el Acta de la Comisión Revisora donde se dio concepto positivo a esa solicitud.

Así mismo, solicitamos que en caso de no existir soporte científico que respalde la indicación aprobada sea llamado a revisión de oficio el producto Ticagrel 90 con el fin de que ajuste de forma inmediata su indicación a la científicamente soportada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.8.8. INCONTIL 5mg
INCONTIL 10mg**

Radicado : 20201010353
Fecha : 21/01/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar respecto al el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2019 numeral 3.7.6 en el sentido de aclarar que la aprobación de la evaluación farmacológica se basó en estudios divulgados y por ende se puede continuar con el trámite de registro sanitario nuevo, ya que no se está incumpliendo con lo establecido en el Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8.9. HERZUMA 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION

Radicado : 20201018273

Fecha : 31/01/2020

Interesado : Raisbeck & Castro

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2019 numeral 3.2.2 y a la Resolución No. 2019050572 en el sentido de:

1. Aclarar que términos debes ser empleados para el texto del producto:
 - a. Cáncer de mama temprana o Cáncer de mama precoz
 - b. Cáncer gástrico metastásico o Cáncer gástrico avanzado
2. De ser el caso, se sirva realizar las correcciones respectivas al acto administrativo con el fin de evitar cualquier tipo de inconveniente a futuro

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.8.10. HERZUMA 440 mg POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION

Radicado : 20201018265

Fecha : 31/01/2020

Interesado : Raisbeck & Castro

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2019 numeral 3.2.3 y a la Resolución No. 2019053005 en el sentido de:

1. Aclarar que términos debes ser empleados para el texto del producto:
 - c. Cáncer de mama temprana o Cáncer de mama precoz
 - d. Cáncer gástrico metastásico o Cáncer gástrico avanzado

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. De ser el caso, se sirva realizar las correcciones respectivas al acto administrativo con el fin de evitar cualquier tipo de inconveniente a futuro
3. Aclarar a que hace referencia la cita:

“cabe señalar que en el presente acto administrativo solo fue acogido únicamente lo concerniente al tema farmacológico”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.8.11. XELJANZ® 5 mg

Radicado : 20201038141
Fecha : 25/02/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.1.3, con el fin de incluir explícitamente la aprobación de la nueva indicación y dosificación de colitis ulcerativa, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas e interacciones del producto de la referencia, conforme a lo solicitado en el radicado inicial 20191000895 el 03 de Enero de 2019, a lo descrito en la solicitud incluida en el mismo numeral, y tal cual se encuentra descrito en la información para prescribir y el inserto versión CDS 17.0 del 29 de mayo de 2018_v2.0, aprobados por su Despacho en dicho concepto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Siendo las 16:00 del día 19 de Marzo de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ
VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ
Miembro SEMNNIMB

JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ MARTÍNEZ
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE
ARELLANO**
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

