



COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 01 DE 2020

**SESIÓN ORDINARIA
27, 28, 29 y 30 DE ENERO 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**
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.8. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Ana Maria Pedroza Pastrana
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

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



2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 ALUNBRIG®

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 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 al paciente por otras causas de síntomas (por ejemplo, embolia

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



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

Hipertensión

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

Bradicardia

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

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

Disturbio visual

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

Elevación de Creatina Fosfoquinasa

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

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

Elevación de la enzima pancreática

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

Hiper glucemia

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

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



Toxicidad embriofetal

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

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

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

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

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

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

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

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

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

Las reacciones adversas notificadas en la Tabla 3 se enumeran por clasificación por órganos y sistemas, término preferente y frecuencia. La siguiente convención se utiliza para clasificar la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (RAM) y se basa en las directrices



del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$); muy raro ($<1/10,000$); desconocido (no puede estimarse desde los datos disponibles).

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

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

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

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

APTT aumentó la frecuencia basado en los Estudios 101 y 201

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

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

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

‡ Grado no aplicable

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

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

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

†† Incluye taquicardia sinusal, taquicardia

‡‡ Incluye bradicardia, bradicardia sinusal.

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



§§ 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.

Bradycardia

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

Disturbio visual

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

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

Elevación de fosfoquinasa de creatina (CPK)

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

Elevaciones de las enzimas pancreáticas



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

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

Hiperglucemia

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

Ningún paciente tuvo reducciones de dosis debido a la hiperglucemia.

Poscomercialización

No aplica

Interacciones:

Agentes que pueden aumentar las concentraciones de Brigatinib en plasma

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.

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



Agentes que pueden tener sus concentraciones de plasma alteradas por Brigatinib

Sustratos de CYP3A

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

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

Sustratos transportadores

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

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

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pruebas para ALK

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

Dosificación

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

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

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

Ajustes de la dosis ^[11]

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

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

Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de dosis de Brigatinib

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

*No aplica

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

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



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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, Brigatinib se debe retener hasta la recuperación al inicio del estudio. El Brigatinib debe reanudarse en la siguiente dosis más baja (Tabla 1) y no aumentar la dosis si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si se presentan nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender Brigatinib hasta la recuperación al inicio del estudio. Si se sospecha una EPI/neumonitis, se debe reanudar Brigatinib con la siguiente dosis más baja (Tabla 1); de lo contrario, se debe reanudar en la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • 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)	<ul style="list-style-type: none"> • 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)	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib se debe retener hasta que se recupere a una bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.
		<ul style="list-style-type: none"> • 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

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



		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	<ul style="list-style-type: none"> • 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)	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 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 ≤ 1 ($\leq 2,5 \times$ LSN) o al valor basal, luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Elevación de CPK de Grado 4 ($> 10,0 \times$ LSN)	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times$ 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 ($> 2,0 \times$ LSN)	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times$ 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 ($\leq 1,5 \times$ 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 ($> 5,0 \times$ LSN)	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times$ 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Otras reacciones adversas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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

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



Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes pediátricos

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

Insuficiencia Renal

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

Deterioro de la Función Hepática

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

3.1.1.2 IDELALISIB

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

Composición:

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

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



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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Antecedente de Necrólisis epidérmica tóxica

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

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

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

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

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

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

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



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 ≤ 3 veces el LSN).

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

Diarrea/colitis

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

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

Neumonitis y neumonía organizada

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

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

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

Inductores de CYP3A

La exposición a idelalisib se puede ver reducida cuando se administra de forma concomitante con inductores de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan (*Hypericum*

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



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 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

Acta No. 01 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 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

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

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

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

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



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones.

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

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

Exantema

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

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

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

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

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 150 mg de idelalisib con rifampicina (un potente inductor de CYP3A) generaba una reducción de aproximadamente el 75 % en la AUC_{inf} 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

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



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.

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		
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.
ANTICONSULSIVANTES		
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. 01 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		
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		

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



Quetiapina, pimozida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con quetiapina o pimozida. Pueden considerarse medicamentos alternativos, como la olanzapina.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentano	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución y observar estrechamente a los pacientes en busca de toxicidad relacionada con bosentano.
ALCALOIDES ERGÓTICOS		
Ergotamina, dihidroergotamina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con ergotamina o dihidroergotamina.
FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL		
Cisaprida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con cisaprida.
GLUCOCORTICOIDES		
Corticosteroides inhalados/nasales: Budesonida, fluticasona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
Budesonida oral	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica en busca de un aumento de los signos/síntomas de los efectos de los corticosteroides.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		

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



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, tacrolimus	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia terapéutica.
AGONISTA BETA INHALADO		
Salmeterol	↑ concentraciones séricas	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol e idelalisib. La combinación puede ocasionar un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, entre ellos prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA		

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



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

Sustratos de CYP2C8

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

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

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



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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

150 mg por vía oral, dos veces al día.

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

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

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

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

Modificación de la dosis

Elevación de las transaminasas hepáticas

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

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

Diarrea/colitis

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

Neumonitis

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

Exantema



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

Neutropenia

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

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

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 01 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 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 éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.1.3 STEGLATRO® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20146587
Radicado : 20181119713 / 20191000599 / 20191185976
Fecha : 23/09/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Ertugliflozina
Cada tableta recubierta contiene 15mg de Ertugliflozina

Forma farmacéutica:

Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Adyuvante de la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave al medicamento. Embarazo. Lactancia

Precauciones y advertencias:

General

No se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Hipotensión

Ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio de Steglatro®, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²), pacientes de edad avanzada (\geq 65 años) o pacientes con diuréticos. Antes de iniciar STEGLATRO®, debe valorarse el estado del volumen y corregirse si está indicado. Monitoree para signos y síntomas después del inicio del tratamiento.

Cetoacidosis

Se han identificado reportes de cetoacidosis, incluyendo casos que pusieron en peligro la vida, en estudios clínicos y vigilancia post-comercialización, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibieron medicamentos que contenían inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) y se han reportado casos en estudios clínicos con Steglatro®. Steglatro® no está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con Steglatro® que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica grave deberán ser rápidamente valorados para cetoacidosis, independientemente de los niveles sanguíneos de glucosa que tengan, ya que la cetoacidosis asociada con inhibidores de SGLT2 puede estar presente incluso si los niveles sanguíneos de

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



glucosa son menores a 250 mg/dL (14 mmol/L). Si se sospecha cetoacidosis, se deberá suspender Steglatro®, evaluar al paciente y establecer tratamiento inmediato.

La presentación puede incluir signos y síntomas consistentes con deshidratación y acidosis metabólica grave, por ejemplo, náusea, vómito, dolor abdominal, malestar generalizado y dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica debida a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos sugestivos de deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis, o cirugía pancreática) y abuso de alcohol.

Antes de iniciar el tratamiento con Steglatro®, considere los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. En pacientes tratados con Steglatro® considere monitoreo para cetoacidosis y la suspensión temporal de Steglatro® en situaciones clínicas que se sabe predisponen a cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

Deterioro de la Función Renal

Steglatro® incrementa los niveles de creatinina sérica y disminuye la eGFR; los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tienen cambios promedio más grandes. Se deberá evaluar la función renal antes del inicio de Steglatro® y de forma periódica después. Se recomienda un monitoreo más frecuente de la función renal en pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1.73 m².

Hipoglucemia con el Uso Concomitante con Insulina y Secretagogos de Insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. Steglatro® puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o secretagogos de insulina. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con Steglatro®.

Infecciones Micóticas Genitales

Steglatro® incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales. En estudios con inhibidores de SGLT2, los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y pacientes del sexo masculino no circuncidados tuvieron mayor probabilidad de desarrollar infecciones micóticas genitales. Monitorear y tratar de forma adecuada

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Conjunto de Estudios Controlados con Placebo que evaluaron 5 y 15 mg de Steglatro®

La información en la Tabla 1 se deriva de un conjunto de tres estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración. Steglatro® se usó como monoterapia en un estudio y como terapia de adición en dos estudios. Estos datos reflejan la exposición de 1,029 pacientes a Steglatro® con una duración promedio de exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron 5 mg de Steglatro® (N= 519), 15 mg de Steglatro® (N= 510) o placebo (N= 515) una vez al día.

Las reacciones adversas al fármaco (ADRs) incluidas en la Tabla 1 se presentan mediante la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC).

Tabla 1: Reacciones Adversas al Fármaco Reportadas en Pacientes que Recibieron Steglatro®



Reacción Adversa por Clasificación de Órganos y Sistemas Corporales	STEGLATRO® 15 mg %	STEGLATRO® 5 mg %	Placebo %
	N= 510	N= 519	N= 515
Infecciones e infestaciones			
Infecciones micóticas genitales en mujeres*	12.2	9.1	3.0
Infecciones micóticas genitales en varones†	4.2	3.7	0.4
Trastornos renales y urinarios			
Incremento de la micción‡	2.4	2.7	1.0
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama			
Prurito vulvovaginal	1.2	1.0	0.2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Sed§	1.0	1.3	0.2

* Incluye: candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal y vulvovaginitis. Porcentajes calculados con el número de pacientes femeninas en cada grupo como denominador: placebo (N=235), 5 mg de STEGLATRO® (N=252), 15 mg de STEGLATRO® (N=245).

† Incluye: balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital e infección fúngica genital. Porcentajes calculados con el número de pacientes masculinos en cada grupo como denominador: placebo (N=280), 5 mg de STEGLATRO® (N=267), 15 mg de STEGLATRO® (N=265).

‡ Incluye: polaquiuria, urgencia para orinar, poliuria, incremento en el volumen urinario y nocturia.

§ Incluye: sed y polidipsia.

Depleción de Volumen

Steglatro® ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²). En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen (por ejemplo, deshidratación, mareo postural, pre-síncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) no fueron más frecuentes en pacientes tratados con Steglatro® en comparación con aquellos tratados con placebo; se reportaron eventos en el 0.8%, 1.0% y 1.7% de los pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Se observó una mayor incidencia en un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada; se reportaron eventos en el 4.4%, 1.9% y 0% de pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Steglatro® también puede incrementar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de contracción del volumen.

Cetoacidosis

A lo largo del programa clínico, se identificó cetoacidosis en 3 de 3,409 (0.1%) pacientes tratados con Steglatro® y en 0.0% de pacientes tratados con el comparador.

Deterioro de la Función Renal

El uso de Steglatro® se asoció con incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR (ver Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tuvieron cambios promedio más grandes; se observó que estos cambios revirtieron después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos juegan un papel en las anomalías de la función renal observadas con Steglatro®.



Tabla 2: Cambios desde el Nivel Basal en Creatinina Sérica y eGFR en el Conjunto de Tres Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas, un Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida y un Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada

		Conjunto de Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas		
		STEGLATRO® 5 mg	STEGLATRO® 15 mg	Placebo
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 510 0.82	N = 502 0.82	N = 508 0.83
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 519 88.2	N = 510 89.0	N = 515 89.5
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 490 0.03	N = 484 0.03	N = 489 0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 499 -2.7	N = 492 -3.1	N = 496 -0.3
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	N = 465 0.00	N = 454 0.01	N = 442 -0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 472 0.5	N = 461 -0.6	N = 448 0.7
		Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida		
		STEGLATRO® 5 mg	STEGLATRO® 15 mg	Glimepirida
Promedio basal	Creatinina (mg/dL)	N = 430 0.81	N = 429 0.82	N = 427 0.84
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 448 88.3	N = 440 86.7	N = 437 86.6
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 416 0.02	N = 412 0.02	N = 418 0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 434 -1.9	N = 423 -2.4	N = 428 -0.5
Cambio a la Semana 52	Creatinina (mg/dL)	N = 343 0.00	N = 353 0.00	N = 354 0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 357 0.7	N = 362 0.7	N = 364 0.1
		Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada		
		STEGLATRO® 5 mg	STEGLATRO® 15 mg	Placebo
Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 158 1.38	N = 155 1.37	N = 154 1.39
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 153 46.8	N = 149 46.9	N = 145 46.0
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 153 0.11	N = 149 0.12	N = 145 -0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 153 -3.2	N = 149 -4.1	N = 145 0.6
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	N = 136 0.08	N = 127 0.10	N = 125 0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 136 -2.7	N = 127 -2.6	N = 125 0.0
Cambio a la Semana 52 *	Creatinina (mg/dL)	N = 120 0.08	N = 106 0.04	N = 115 0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 120 -2.6	N = 106 -1.2	N = 115 0.2
Cambio post-tratamiento* (Semana	Creatinina (mg/dL)	N = 120 -0.00	N = 106 -0.04	N = 115 -0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 120 0.5	N = 106 1.9	N = 115 1.8

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



54)

*Sub-conjunto de pacientes del estudio de insuficiencia renal moderada con datos a nivel basal, Semana 52 y post-tratamiento (Semana 54) que estaban tomando el medicamento de estudio en la Semana 52.

Pueden ocurrir reacciones adversas relacionadas con el riñón (por ejemplo, lesión renal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia pre-renal aguda) en pacientes tratados con Steglatro®, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada en donde la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el riñón fue de 2.5%, 1.3% y 0.6% en pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente.

Hipoglucemia

En todos los estudios clínicos, la hipoglucemia se definió como cualquier evento, independientemente de los síntomas, en donde se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa menor o igual a 70 mg/dL [3.9 mmol/L]). La hipoglucemia grave se definió como un evento consistente con hipoglucemia donde el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa).

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de hipoglucemia por estudio. La incidencia de hipoglucemia puede ser mayor cuando Steglatro® se administra con insulina y/o un secretagogo de insulina.

Tabla 3: Incidencia de Hipoglucemia General* y Grave† en Estudios Clínicos Controlados con Placebo o Comparador

Monoterapia (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 156)	STEGLATRO® 15 mg (N = 152)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.7)		
Grave [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)		
Terapia de Adición Combinada con	STEGLATRO® 5 mg (N = 207)	STEGLATRO® 15 mg (N = 205)	Placebo (N = 209)		
General [N (%)]	15 (7.2)	16 (7.8)	9 (4.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)		
Estudio Controlado con Activo con Glimpirida como Terapia de	STEGLATRO® 5 mg (N = 448)	STEGLATRO® 15 mg (N = 440)	Glimpirida (N = 437)		
General [N (%)]	25 (5.6)	36 (8.2)	119 (27.2)		
Grave [N (%)]	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (2.3)		
Estudio Factorial con Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 250)	STEGLATRO® 15 mg (N = 248)	Sitagliptina (N = 247)	STEGLATRO® 5 mg + Sitagliptina (N = 243)	STEGLATRO® 15 mg + Sitagliptina (N = 244)
General [N (%)]	14 (5.6)	13 (5.2)	9 (3.6)	13 (5.3)	22 (9.0)
Grave [N (%)]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina	STEGLATRO® 5 mg (N = 156)	STEGLATRO® 15 mg (N = 153)	Placebo (N = 153)		

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



(26 semanas)					
General [N (%)]	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)		
Terapia Inicial de Combinación con Sitagliptina (26 semanas)			Placebo (N = 97)	STEGLATRO® 5 mg + Sitagliptina (N = 98)	STEGLATRO® 15 mg + Sitagliptina (N = 96)
General [N (%)]			1 (1.0)	6 (6.1)	3 (3.1)
Grave [N (%)]			0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
En Combinación con Insulina y/o un Secretagogo de Insulina en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 148)	STEGLATRO® 15 mg (N = 143)	Placebo (N = 133)		
General [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)		
Grave [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)		

* Eventos de hipoglucemia en general: glucosa plasmática o capilar menor o igual a 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

† Eventos de hipoglucemia graves: asistencia requerida, pérdida de conocimiento o que experimentaron una convulsión independientemente de la glucosa sanguínea.

Infecciones Micóticas Genitales

En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, ocurrieron infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en el 9.1%, 12.2% y 3.0% de mujeres tratadas con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. En mujeres, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.6% y 0% de las pacientes tratadas con Steglatro® y placebo, respectivamente.

En el mismo conjunto, ocurrieron infecciones micóticas genitales en varones (p. ej., balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital, infección fúngica genital) en el 3.7%, 4.2% y 0.4% de los hombres tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales en varones se presentaron de manera más común en hombres no circuncidados. En varones, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.2% y 0% de los pacientes tratados con Steglatro® y placebo, respectivamente. En casos raros, se reportó fimosis y en algunos de ellos se realizó la circuncisión.

Pruebas de Laboratorio

Incrementos en Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C)

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el LDL-C en pacientes tratados con Steglatro®. Los cambios porcentuales promedio desde el nivel basal en el LDL-C con respecto a placebo fueron de 2.6% y 5.4% con 5 mg de Steglatro® y 15 mg de STEGLATRO®, respectivamente. El rango del valor basal promedio de LDL-C fue de 96.6 a 97.7 mg/dL (2.50 a 2.53 mmol/L) entre los grupos de tratamiento.

Incrementos en Hemoglobina

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en hemoglobina fueron de 0.46 g/dL (3.5%) con 5 mg de

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



Steglatro®, 0.48 g/dL (3.5%) con 15 mg de Steglatro® y -0.21 g/dL (-1.4%) con placebo. El rango del valor basal promedio de hemoglobina fue de 13.90 a 14.00 g/dL entre los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0.2%, 0.4% y 0.0% de los pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente, tuvieron un incremento de hemoglobina mayor a 2 g/dL y por arriba del límite superior normal. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Incrementos en Fosfato Sérico

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en fosfato sérico fueron de 0.21 mg/dL (6.8%) [0.07 mmol/L] con 5 mg de Steglatro®, 0.26 mg/dL (8.5%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de Steglatro® y 0.04 mg/dL (1.9%) [0.01 mmol/L] con placebo. El rango del promedio basal de fosfato sérico fue de 3.53 a 3.54 mg/dL (1.14 a 1.14 mmol/L) entre los grupos de tratamiento. En un estudio clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el valor basal a la Semana 26 en fosfato sérico fueron de 0.29 mg/dL (9.7%) [0.09 mmol/L] con 5 mg de Steglatro®, 0.24 mg/dL (7.8%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de Steglatro® y -0.01 mg/dL (0.8%) [-0.00 mmol/L] con placebo. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Interacciones:

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando Steglatro® se co-administró con metformina, sitagliptina, simvastatina o glimepirida. La rifampicina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de Steglatro®.

Interferencia con Pruebas de Laboratorio

Prueba Positiva de Glucosa en Orina

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman medicamentos que contienen un inhibidor de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y darán como consecuencia pruebas positivas de glucosa en orina. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interferencia con el Ensayo de 1, 5 anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1, 5-AG no son confiables para valorar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Vía de administración:

Vía Oral

Dosificación y Grupo etario:

General

La dosis inicial recomendada de Steglatro® es de 5 mg una vez al día, tomada en la mañana, con o sin alimentos. En pacientes que toleran 5 mg de Steglatro® una vez al día, la dosis se puede aumentar a 15 mg una vez al día si es necesario un control glucémico adicional.

En pacientes con depleción de volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio de Steglatro®.

Insuficiencia Renal

Se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar con Steglatro® y de forma periódica después.



No se recomienda el inicio de Steglatro® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFRs) menor a 45 mL/min/ 1.73 m².

En pacientes con una eGFR de 45 a menos de 60 mL/min/1.73 m² y que toleran 5 mg de Steglatro®, titular Steglatro® a 15 mg una vez al día, ya que 15 mg proporcionaron reducciones clínicamente significativa en la HbA1c.

Descontinúe Steglatro® si la eGFR del paciente cae persistentemente por debajo de 45 mL/min/1.73 m².

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora revocatoria directa contra la Resolución No. 2019016603 con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2019016603 del 07 de mayo del 2019, y en su lugar, el interesado solicita se resuelva de manera suficiente, clara, precisa, congruente y consecuente el recurso de reposición y revocar el artículo segundo de la Resolución No. 2018046806 de 2018, en el cual se niega la declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 para el producto: Steglatro® Tabletas Recubiertas.

CONCEPTO: Revisados los argumentos presentados en el trámite de revocatoria directa, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Ertugliflozina es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

3.1.1.4 VERZENIO

Expediente : 20172706
Radicado : 20191225417
Fecha : 15/11/2019
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abemaciclib.
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abemaciclib.
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Abemaciclib.
Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Abemaciclib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Verzenio está indicado:

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

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



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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Diarrea

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

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

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

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

Neutropenia

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

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



duración de la neutropenia grado ≥ 3 en MONARCH 3 fue de 11 días, y de 15 días en MONARCH 2 y MONARCH 1 (ver sección *Reacciones Adversas*).

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

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

Hepatotoxicidad

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

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

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

Tromboembolismo Venoso

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



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

Toxicidad Embrio-Fetal

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

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

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de Riesgos

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

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

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

Datos en Animales

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

Lactancia

Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por Verzenio en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres

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



en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Pruebas de Embarazo

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

Anticoncepción

Mujeres

Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

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

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Lactosa



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

Crisis Visceral

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

Reacciones adversas:

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

- Diarrea.
- Neutropenia.
- Hepatotoxicidad.
- Tromboembolia venosa.

Experiencia en los estudios clínicos

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

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

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

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

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

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

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



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

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

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

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

	Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	81	9	0	30	1	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0
Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^a	39	4	<1	29	2	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia	41	20	2	2	<1	<1
Anemia	28	6	0	5	1	0
Leucopenia	21	7	<1	2	0	<1
Trombocitopenia	10	2	<1	2	<1	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						



Fatiga	40	2	0	32	0	0
Enfermedad tipo influenza	10	0	0	8	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0
Análisis						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotrasferasa de alanina	16	6	<1	7	2	0
Incremento en aminotrasferasa de aspartato	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

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

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

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

Alteración de	Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los	Grado 3	Grado 4	Todos los	Grado 3	Grado 4

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



Laboratorio	Grados %	%	%	Grados %	%	%
Incremento de creatinina	98	2	0	84	0	0
Descenso en el recuento de leucocitos	82	13	0	27	<1	0
Anemia	82	2	0	28	0	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	80	19	3	21	3	0
Descenso en el recuento de linfocitos	53	7	<1	26	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	36	1	<1	12	<1	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	48	6	<1	25	2	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	37	4	0	23	<1	0

Incremento de la Creatinina

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

MONARCH 2: Verzenio en Combinación con Fulvestrant

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

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

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

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



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

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

Se reportaron muertes durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

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

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

	Verzenio más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náusea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal ^a	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^b	43	5	<1	25	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia ^c	46	24	3	4	1	<1
Anemia ^d	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia ^e	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia ^f	16	2	1	3	0	<1

Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB
 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 Administración						
Fatiga ^a	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Exantema	11	1	0	4	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
Análisis						
Incremento aminotransferasa de alanina	13	4	<1	5	2	0
Incremento aminotransferasa de aspartato	12	2	0	7	3	0
Incremento creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

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

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

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

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

^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

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

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



	Verzenio más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Descenso en leucocitos	90	23	<1	33	<1	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Descenso en el recuento de linfocitos	63	12	<1	32	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	53	<1	1	15	0	0
Incremento de la aminotransferasa de alanina	41	4	<1	32	1	0
Incremento de la aminotransferasa de aspartato	37	4	0	25	4	<1

Incremento de la creatinina

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

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

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

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

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



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

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

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

	Verzenio N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales			
Diarrea	90	20	0
Nausea	64	5	0
Dolor abdominal	39	2	0
Vómito	35	2	0
Constipación	17	<1	0
Boca seca	14	0	0
Estomatitis	14	0	0
Infecciones e Infestaciones			
Infecciones	31	5	2
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración			
Fatiga ^a	65	13	0
Pirexia	11	0	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático			
Neutropenia ^b	37	19	5
Anemia ^c	25	5	0
Trombocitopenia ^d	20	4	0
Leucopenia ^e	17	5	<1
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición			
Disminución del apetito	45	3	0
Deshidratación	10	2	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino			
Tos	19	0	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			
Artralgia	15	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso			
Cefalea	20	0	0
Disgeusia	12	0	0
Mareo	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo			
Alopecia	12	0	0
Análisis			
Incremento de creatinina	13	<1	0
Pérdida de peso	14	0	0

^a Incluye astenia, fatiga.

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



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

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

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

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

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

Incremento de la creatinina

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

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Verzenio

Inhibidores del CYP3A

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

Ketoconazol

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

Otros Inhibidores Potentes del CYP3A

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



de que un paciente que tome Verzenio discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán de evitar los productos de pomelo (toronja).

Inhibidores Moderados del CYP3A

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

Inductores Potentes y Moderados del CYP3A

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Esquemas Recomendados

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

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

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

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

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

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

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

Modificación de la Dosis

Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales.	
Grado CTCAE	Modificaciones de la Dosis de Verzenio
Grado 1	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2	Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado ≤ 1 , suspender la administración hasta la resolución.



	No se requiere reducción de dosis.
Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .
Grado 3 o 4 o requiere hospitalización	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado \leq 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .

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

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

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

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

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

^a Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

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



o fulvestrant.

Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A

Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.

Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo Verzenio suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente (ver secciones *Interacciones*).

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

Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión CDS02OCT2017 - PTC v 7.0 (02Abr19) allegado mediante radicado No. 20191225417
- Información para prescribir Versión CDS02OCT2017 - PTC v 7.0 (02Abr19) allegado mediante radicado No. 20191225417

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información adicional para la indicación “En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).”, dado que un análisis post-hoc del 30 de junio de 2018 desarrollado en el proceso de regulación por la agencia de Suiza determinó un HR de 0.917 a favor del brazo de Abemaciclib, hallazgo que no permite establecer un beneficio real en la indicación propuesta, por tanto, la sala considera que el interesado debe allegar información adicional a un corte a mayor plazo en la cual se puede calcular la sobrevida global (OS) que permita determinar la real eficacia del producto en la indicación precitada; además,

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



la curva de Kaplan-Meier no evidencia una separación significativa en los brazos en estudio.

En cuanto a la indicación en monoterapia, la sala requiere estudios clínicos comparativos por cuanto lo allegado corresponde al estudio MONARCH-1 fase II sin comparador y abierto, cuyos resultados no permiten evaluar la verdadera eficacia del producto en esta indicación. No se consideran válidas las proyecciones de OS en el curso natural de la enfermedad, mientras no se demuestren clínicamente.

En cuanto a la indicación “En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina”, la Sala recomienda aprobar la indicación como la solicita el interesado.

Por último, la Sala considera que el interesado debe incluir en advertencias:

- Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)
- Pneumonitis

Adicionalmente en el ítem dosificación, en la tabla de recomendaciones debe incluir lo pertinente a pacientes con EPI.

En cuanto al al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos que serán especificados en el acto administrativo.

3.1.1.5 BIKTARVY®

Expediente : 20151884
Radicado : 20181199298 / 20191184589
Fecha : 20/09/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicitud de revocatoria directa con el fin de:

- Revocar directamente el artículo tercero de la Resolución No. 2019006221 del 22 de febrero de 2019 que niega la protección de datos del producto Biktarvy® y la Resolución No. 2019038973 del 05 de septiembre del 2019 que confirmó dicha decisión y en consecuencia se ordene la protección de la información no divulgada que establece el decreto 2085 de 2002 como consecuencia del agravio injustificado que se causa con esta decisión a Gilead Sciences Inc., y a Biotoscana Farma S.A.

- Como consecuencia de lo anterior establecer que el principio activo Bictegravir es una nueva entidad química con base en lo establecido en el decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el

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



concepto del Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4, por cuanto los argumentos del interesado no desvirtúan el concepto de la Sala y por el contrario permiten evidenciar que el principio activo Bictegravir se encuentra inmerso en lo contemplado en el literal b artículo 4 del Decreto 2085 de 2002 que señala:

“ARTÍCULO 4o. La protección a la que se refiere este decreto no aplica en los siguientes casos: (...)

b) Cuando la nueva entidad química cuyo Registro Sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección del artículo tercero; (...)”

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 SARCLISA®

Expediente : 20169634
Radicado : 20191179531 / 20191211686
Fecha : 28/10/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:
Cada mL contiene 20mg de Isatuximab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Sarclisa® está indicado, en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) que han recibido al menos dos terapias previas incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.

Contraindicaciones:

Sarclisa® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Isatuximab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones a la infusión

Se han observado reacciones a la infusión (IR), principalmente leves o moderadas, en el 38,2 % de los pacientes tratados con Sarclisa. Todas las IR empezaron durante la primera infusión de Sarclisa y se resolvieron el mismo día en la mayoría de los pacientes. Los síntomas más frecuentes de una IR incluyeron disnea, tos, escalofríos y náuseas. Los signos y síntomas graves más frecuentes incluyeron hipertensión y disnea.

Para reducir el riesgo y la gravedad de las IR, debe medicarse previamente a los pacientes antes de la infusión de Sarclisa con acetaminofén, antagonistas de H2 o inhibidores de la bomba de protones, difenhidramina o equivalente; la dexametasona debe usarse como premedicación y como tratamiento contra el mieloma. Deben controlarse con frecuencia los signos vitales durante toda la infusión de Sarclisa. Cuando sea necesario, interrumpa la infusión de Sarclisa y proporcione medidas de atención médica y de apoyo adecuadas. En caso de que los síntomas no mejoren después de la interrupción de la infusión de Sarclisa, vuelvan a aparecer después de una mejoría inicial con los medicamentos apropiados, requieran hospitalización o sean potencialmente mortales, interrumpa permanentemente la administración de Sarclisa e implemente el manejo adecuado.

Interferencia con pruebas serológicas (prueba de antiglobulina indirecta)

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



Sarclisa se une a CD38 en los glóbulos rojos (GR) y puede dar lugar a un falso resultado positivo en la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta). En ICARIA-MM, la prueba de antiglobulina indirecta fue positiva durante el tratamiento con Isa-Pd en 67,7 % de los pacientes evaluados. En pacientes con un resultado positivo en la prueba de antiglobulina indirecta, se administraron transfusiones de sangre sin evidencia de hemólisis. La tipificación ABO/RhD no se vio afectada por el tratamiento con Sarclisa. Para evitar posibles problemas con la transfusión de glóbulos rojos, deben realizarse pruebas de tipo de sangre y selección a los pacientes tratados con Sarclisa antes de la primera infusión de Sarclisa. Puede considerarse la fenotipificación antes de comenzar el tratamiento con Sarclisa según la práctica local. Si el tratamiento con Sarclisa ya ha comenzado, debe informarse al banco de sangre que el paciente está recibiendo Sarclisa y que la interferencia de Sarclisa con las pruebas de compatibilidad sanguínea se puede resolver mediante el uso de glóbulos rojos tratados con ditiotretol (DTT). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles con ABO/RhD sin prueba cruzada de acuerdo con las prácticas locales del banco de sangre.

Neutropenia

Se ha observado neutropenia de grado 3-4 informada como alteraciones de laboratorio (84,9 %) y complicaciones neutropénicas (30,3 %) en pacientes tratados con Sarclisa.

Controle el recuento completo de células sanguíneas periódicamente durante el tratamiento. Puede considerarse la profilaxis con antibióticos, antifúngicos y antivirales durante el tratamiento. Controle a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. No se recomiendan reducciones de la dosis de Sarclisa. Es posible que sean necesarios retrasos de la dosis de Sarclisa y el uso de factores estimulantes de colonias (p. ej. G-CSF) para permitir la mejoría del recuento de neutrófilos.

Interferencia con la evaluación de la respuesta

Sarclisa es un anticuerpo monoclonal kappa IgG que se puede detectar incidentalmente tanto en los ensayos de electroforesis de proteínas séricas (serum protein electrophoresis, SPE) como de inmunofijación (IFE) que se usan para el monitoreo clínico de la proteína M endógena. Esta interferencia puede afectar la exactitud de la determinación de la respuesta completa en algunos pacientes con proteína de mieloma kappa de la IgG. Se evaluó a veintidós pacientes en el grupo de Isa-Pd que cumplieron con los criterios de VGPR con positividad de inmunofijación residual solamente para detectar interferencia. Las muestras de suero de estos pacientes se evaluaron por espectrometría de masas para separar la señal de Sarclisa de la señal de proteína M de mieloma. En 11 de 22 pacientes, no hubo niveles detectables de proteína M de mieloma residual en el nivel de sensibilidad de la prueba de inmunofijación (25 mg/dl); 10 de los 11 pacientes tenían mieloma de subtipo IgG en el inicio, lo que demuestra la interferencia de Sarclisa en el ensayo de inmunofijación.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Se usan las siguientes categorías de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10\ 000$); desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas relevantes se presentan en orden decreciente de seriedad.

Terapia combinada con Sarclisa con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas en mieloma múltiple

Resumen del perfil de seguridad

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



Los datos de seguridad que se describen en esta sección se basan en ICARIA-MM, un ensayo clínico aleatorizado, abierto en pacientes con mieloma múltiple tratado previamente. En ICARIA-MM, se administró Sarclisa de 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona. Para la evaluación de reacciones adversas, se comparó Sarclisa combinado con pomalidomida y dexametasona con pomalidomida y dexametasona.

Las reacciones adversas más frecuentes (en $\geq 20\%$ de pacientes tratados con Isa-Pd) fueron neutropenia (anomalía en análisis de laboratorio, 96,1 % con Isa-Pd frente a 93,2 % con Pd), reacciones a la infusión (38,2 % con Isa-Pd frente a 0 % con Pd), neumonía (30,9 % con Isa-Pd frente a 22,8 % con Pd), infección de las vías respiratorias superiores (28,3 % con Isa-Pd frente a 17,4 % con Pd), diarrea (25,7 % con Isa-Pd frente a 19,5 % con Pd) y bronquitis (23,7 % con Isa-Pd frente a 8,7 % con Pd). Las reacciones adversas serias más frecuentes (en $\geq 5\%$ de los pacientes) fueron neumonía (9,9 % con Isa-Pd frente a 5,4 % con Pd) y neutropenia febril (6,6 % con Isa-Pd frente a 2,0 % con Pd).

Se informó la interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en 11 pacientes (7,2 %) tratados con Sarclisa de 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Isa-Pd) y en 19 pacientes (12,8 %) tratados con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Pd).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 1 y 2 presentan las reacciones adversas observadas durante el período de tratamiento en 301 pacientes con mieloma múltiple, tratados con Sarclisa de 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Isa-Pd) frente a pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Pd).

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y $\geq 5\%$ mayores en el grupo de Isa-Pd frente al grupo de Pd del estudio ICARIA-MM

Clase de órgano o sistema principal Término preferido	Sarclisa + pomalidomida + dexametasona en dosis bajas (N = 152)			Pomalidomida + dexametasona en dosis bajas (N = 149)		
	n (%)			n (%)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Reacción a la infusión	58 (38,2)	2 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0
Infecciones e infestaciones						
Neumonía ^a	47 (30,9)	33 (21,7)	5 (3,3)	34 (22,8)	24 (16,1)	4 (2,7)
Infección de las vías respiratorias superiores	43 (28,3)	5 (3,3)	0	26 (17,4)	1 (0,7)	0
Bronquitis	36 (23,7)	5 (3,3)	0	13 (8,7)	1 (0,7)	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático						
Neutropenia febril	18 (11,8)	16 (10,5)	2 (1,3)	3 (2,0)	2 (1,3)	1 (0,7)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino						
Disnea	23 (15,1)	6 (3,9)	0	15 (10,1)	2 (1,3)	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	39 (25,7)	3 (2,0)	0	29 (19,5)	1 (0,7)	0
Náuseas	23 (15,1)	0	0	14 (9,4)	0	0
Vómitos	18 (11,8)	2 (1,3)	0	5 (3,4)	0	0



a El término neumonía es una agrupación de los siguientes términos: neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por Haemophilus influenzae, neumonía por influenza, neumonía neumocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, neumonía por cándida, neumonía bacteriana, infección por Haemophilus influenzae, infección pulmonar, neumonía fúngica y neumonía por Pneumocystis jirovecii.

MedDRA 21.0

Tabla 2: Anomalías en análisis de laboratorio de hematología surgidas durante el tratamiento en pacientes que recibieron el tratamiento con Isa-Pd frente al tratamiento con Pd: iCARIA-MM

Parámetro de laboratorio	Sarclisa + pomalidomida + dexametasona en dosis bajas (N = 152) n (%) ^a			Pomalidomida + dexametasona en dosis bajas (N = 149) n (%) ^a		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Anemia	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Linfopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocitopenia	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

^a El denominador utilizado para el cálculo del porcentaje es la cantidad de pacientes con al menos 1 evaluación de la prueba de laboratorio durante el período de observación considerado.

Versión de CTCAE: 4.03

Descripción de reacciones adversas selectas

Reacciones a la infusión

En el estudio ICARIA-MM, se informaron reacciones a la infusión (IR, definidas como reacciones adversas asociadas con las infusiones de Sarclisa, con una aparición por lo general en el plazo de 24 horas desde el inicio de la infusión) en 58 pacientes (38,2 %) tratados con Sarclisa. Todos los pacientes que experimentaron IR, las experimentaron durante la primera infusión de Sarclisa, con 3 pacientes (2,0 %) que también tuvieron IR en su segunda infusión y 2 pacientes (1,3 %) en su cuarta infusión. Se informaron IR de grado 1 en 3,9 %, de grado 2 en 31,6 %, de grado 3 en 1,3 %, y de grado 4 en 1,3 % de los pacientes. Los signos y síntomas de las IR de grado 3 o superiores incluyeron disnea, hipertensión y broncoespasmo. La incidencia de interrupciones de la infusión a causa de reacciones a la infusión fue del 28,9 %. La mediana del tiempo hasta la interrupción de la infusión fue de 55 minutos. La mediana de la duración de la infusión de Sarclisa fue de 3,3 horas durante la primera infusión y de 2,8 horas para las infusiones posteriores.

En un estudio por separado (TCD14079 Parte B) con Sarclisa de 10 mg/kg administrado a partir de un volumen de infusión fija de 250 ml en combinación con Pd, se informaron IR (todas de grado 2) en el 47,1 % de los pacientes, en la primera administración, el día de la infusión. La mediana de la duración de la infusión fue de 3,94 horas para la primera infusión, 1,88 horas para la segunda infusión y 1,25 horas a partir de la tercera infusión en adelante. En general, el perfil de seguridad de Sarclisa de 10 mg/kg administrado como un volumen de infusión fija de 250 ml fue similar al de Sarclisa tal y como se administró en el estudio ICARIA-MM.

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



Infecciones

En el estudio ICARIA-MM, la incidencia de infecciones de grado 3 o superior fue del 42,8 %. La neumonía fue la infección grave informada con más frecuencia y se informó el grado 3 en el 21,7 % de los pacientes en el grupo de Isa-Pd en comparación con el 16,1 % en el grupo de Pd y el grado 4 en el 3,3 % de los pacientes en el grupo de Isa-Pd en comparación con el 2,7 % en el grupo de Pd. Se informaron interrupciones del tratamiento debido a infección en el 2,6 % de los pacientes en el grupo de Isa-Pd en comparación con el 5,4 % en el grupo de Pd. Se informaron infecciones mortales en el 3,3 % de los pacientes en el grupo de Isa-Pd y en el 4,0 % en el grupo de Pd.

Experiencia posterior a la comercialización

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad a Sarclisa. En el estudio ICARIA-MM, ninguno de los pacientes tuvo resultados positivos de anticuerpos antifármaco (*anti-drug antibodies*, ADA). Por lo tanto, no se determinó el estado de ADA neutralizantes. En general, en 6 estudios clínicos en mieloma múltiple (MM) con terapias con Sarclisa como agente único y en combinación que incluye el estudio ICARIA-MM (N = 564), la incidencia de ADA surgidos durante el tratamiento fue del 2,3 %. No se observaron efectos de los ADA en la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de Sarclisa.

Interacciones: Sarclisa® no tiene impacto en la farmacocinética de la pomalidomida

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

General

Sarclisa® debe ser administrado por un profesional de la salud, en un entorno en el que estén disponibles instalaciones para reanimación.

Medicación previa

Debe usarse premedicación antes de la infusión de Sarclisa con los siguientes medicamentos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones a la infusión (infusion reactions, IR):

Dexametasona 40 mg, por vía oral o intravenosa (o 20 mg por vía oral o intravenosa en pacientes ≥ 75 años de edad).

Acetaminofén 650 mg a 1000 mg por vía oral (o equivalente).

Antagonistas de H₂ (50 mg de ranitidina por vía intravenosa o equivalente [p. ej., cimetidina]) o inhibidores de la bomba de protones por vía oral (p. ej., omeprazol, esomeprazol).

Difenhidramina de 25 mg a 50 mg por vía intravenosa u oral (o equivalente [p. ej., cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina]). Se prefiere la vía intravenosa durante al menos las primeras 4 infusiones.

La dosis recomendada anteriormente de dexametasona (por vía oral o intravenosa) corresponde a la dosis total que se administrará solo una vez antes de la infusión, como parte de la premedicación y del tratamiento de base, antes de la administración de Sarclisa y pomalidomida.

Los agentes recomendados como premedicación deben administrarse de 15 a 60 minutos antes de comenzar una infusión de Sarclisa. Es posible que se reconsidere la necesidad de premedicación posterior, en el caso de los pacientes que no experimenten una IR después de sus primeras 4 administraciones de Sarclisa.

Posología

La dosis recomendada de Sarclisa es de 10 mg/kg de peso corporal administrado como una

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



infusión intravenosa en combinación con pomalidomida y dexametasona, de acuerdo con el esquema de la Tabla 1:

Tabla 1: Esquema de administración de dosis de Sarclisa en combinación con pomalidomida y dexametasona.

Ciclos	Esquema de administración
Ciclo 1	Días 1, 8, 15 y 22 (semanalmente)
Ciclo 2 y posteriores	Días 1, 15 (cada 2 semanas)

Cada ciclo de tratamiento consta de un período de 28 días. El tratamiento se repite hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para conocer otros medicamentos que se administran con Sarclisa, consulte la información de prescripción actual.

El esquema de administración debe seguirse cuidadosamente. Si se omite una dosis programada de Sarclisa, administre la dosis tan pronto como sea posible y ajuste el esquema de tratamiento, según corresponda, y mantenga el intervalo de tratamiento.

Grupo etario

Sarclisa® está indicado en pacientes adultos.

Pacientes pediátricos

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de Sarclisa en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

Según un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información del paciente Sarclisa CCDSV1 17 abril 2019 allegado mediante radicado No. 20191211686
- Información para prescribir CCDSV1 17 abril 2019 allegado mediante radicado No. 20191211686

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera prematuro hacer conclusiones sobre el efecto en sobrevida global (OS) dado que no se ha alcanzado la mediana en ninguno de los dos brazos en el estudio pivotal (ICARIA) a lo que se suma que la asignación de pacientes a los dos brazos de tratamiento produjo grupos con diferencias importantes, por ejemplo, el grupo IPD (Isatuximab + pomalidomida + dexametasona) 15.6% fueron pacientes considerados de alto riesgo citogénico, mientras en el grupo control PD (pomalidomida + dexametasona), este porcentaje fue de 23.5%, diferencia que podría explicar las tendencias en los resultados de PFS y OS. Por tanto, la Sala requiere al

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



interesado que explique el impacto de estas diferencias iniciales en los resultados finales y que allegue información adicional a más largo plazo, resultados más maduros del estudio pivotal, que permitan evaluar con mayor certeza el balance beneficio riesgo del medicamento.

Adicionalmente la Sala requiere al interesado explicar cómo una mayor frecuencia en los eventos adversos en el grupo IPD no se reflejan en la calidad de vida con respecto al grupo PD.

Así mismo, la Sala 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. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 BEVAAS 100 & BEVAAS 400 CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

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

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab

Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

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

Indicaciones:

Carcinoma metastásico de colon o recto

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

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

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

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

Glioblastoma:

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

Carcinoma metastásico de células renales (CCRM):

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

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



Carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino:

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

Cáncer de mama metastásico (mBC):

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

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

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

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con:

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

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

Embarazo

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

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

Fístulas no GI

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

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

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

Complicaciones de cicatrización de heridas.

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de curación de la herida. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. La terapia no debe iniciarse durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente curada. En pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de la herida durante la terapia, el tratamiento debe suspenderse hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe ser retenida para cirugía electiva. La fascitis necrotizante, incluidos los casos



fatales, rara vez se ha notificado en pacientes tratados con Bevacizumab. Esta afección suele ser secundaria a complicaciones de la cicatrización de la herida, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. El tratamiento con Bevacizumab se debe suspender en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y el tratamiento adecuado debe iniciarse de inmediato.

Hipertensión:

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

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)

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

Proteinuria:

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

Tromboembolismo arterial:

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

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

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

Tromboembolismo venoso:

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



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

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

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

Hemorragia

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

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

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

Hemorragia pulmonar / hemoptisis:

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

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

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

Neutropenia e infecciones:

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias



basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC, mBC y en combinación con paclitaxel y topotecan en el cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

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

Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):

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

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

Uso intravítreo:

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:

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

Trastornos oculares:

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

Insuficiencia ovárica / fertilidad:

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

Toxicidad embrio-fetal:

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



feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab.

Precauciones y advertencias:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con:

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

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

Embarazo

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

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

Fístulas no GI

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

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

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

Complicaciones de cicatrización de heridas.

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

Hipertensión:

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión es probable que sea dosis dependiente. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. No hay información sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. El control de la presión arterial generalmente se recomienda durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente mediante el

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



tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. El uso de diuréticos para controlar la hipertensión no se recomienda en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia a base de cisplatino. Bevacizumab debe interrumpirse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)

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

Proteinuria:

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

Tromboembolismo arterial:

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

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

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

Tromboembolismo venoso:

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

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

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



Hemorragia

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

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

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

Hemorragia pulmonar / hemoptisis:

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

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

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

Neutropenia e infecciones:

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

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

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

Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):

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

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



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

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

Uso intravítreo:

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:

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

Trastornos oculares:

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

Insuficiencia ovárica / fertilidad:

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

Toxicidad embrio-fetal:

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

Reacciones adversas:

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

Las reacciones adversas más graves fueron:

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

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



• Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento con Bevacizumab es probable que sea dosis dependiente.

Eventos adversos asociados con el uso de Bevacizumab:

Sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad a la infusión.
Infecciones e infestaciones.	Sepsis, absceso, celulitis, infección, infección del tracto urinario y fascitis necrotizante
La sangre y el sistema linfático.	Neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia y linfopenia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Deshidratación, anorexia
Trastornos del sistema nervioso.	Neuropatía sensorial periférica, accidente cerebrovascular, síncope, mareos, somnolencia, cefalea, disgoria, disartria, síndrome de encefalopatía reversible posterior, hipertensivo.
Trastornos oculares	Trastorno ocular, aumento de lagrimeo.
Trastornos cardíacos	Taquicardia supraventricular e insuficiencia cardíaca congestiva y trombosis e hipotensión intraabdominales
Trastornos Vasculares	Hipertensión, tromboembolismo (arterial y venoso), trombosis venosa profunda, hemorragia, microangiopatía trombótica renal.
Respiratorio, torácico y mediastínico. desórdenes	Hemorragia pulmonar / hemoptisis, embolia pulmonar, epistaxis, disfonía, disnea, hipoxia, rinitis, perforación del tabique nasal, hipertensión pulmonar y alteración de la voz.
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea, boca seca, colitis, náuseas, vómitos, perforación gastrointestinal, perforación intestinal, lleus obstrucción intestinal, dolor abdominal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, estomatitis, hemorragia rectal, Úlcera gastrointestinal, fístula rectovaginal y
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Complicaciones de la cicatrización de heridas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, dermatitis exfoliativa, piel seca, alopecia, úlcera cutánea y
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo.	Debilidad muscular, mialgia, artralgia, osteonecrosis de la mandíbula, osteonecrosis no mandibular, fístula y dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios.	Proteinuria

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



Desordenes generales y del sitio de administración.	Astenia, Fatiga, Dolor, Letargo, Inflamación de la mucosa, Pirexia
Sistema reproductivo y trastornos mamarios.	Insuficiencia ovárica y dolor pélvico
Trastorno congénito, familiar y genético	Anomalías fetales
Sentidos especiales Investigaciones	Trastorno del gusto Peso disminuido

Bevacizumab en combinación con FOLFOX-4 en mCRC de segunda línea

Solo se observaron eventos adversos hematológicos no hematológicos de grado 3-5 y grado 4-5 relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes (eventos no hematológicos de grado 3-5 y hematológicos de grado 4-5 seleccionados) que se produjeron con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) en pacientes que recibieron FOLFOX-4 más Bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron FOLFOX-4 solo fueron Fatiga, diarrea, neuropatía sensorial, náuseas, vómitos, deshidratación, hipertensión, dolor abdominal, hemorragia, otros neurológicos, íleo y cefalea.

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

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

Inmunogenicidad

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

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

Anomalías de laboratorio

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

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

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



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

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

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

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

Cuerpo en conjunto: poliserositis

Cardiovascular: hipertensión pulmonar, PRES, oclusión venosa mesentérica

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

Gastrointestinal: úlcera gastrointestinal, necrosis intestinal, ulceración anastomótica

Hémico y linfático: pancitopenia.

Trastornos hepato biliares: perforación de la vesícula biliar.

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

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

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

Renal: microangiopatía trombotica renal (manifestada como proteinuria severa)

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

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

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (no conocidas); con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea / dificultad

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



para respirar, enrojecimiento / enrojecimiento / erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor de pecho, rigor y náuseas / vómitos

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

Interacciones:

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de Bevacizumab:

No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia administrada conjuntamente con la farmacocinética de Bevacizumab sobre la base de los resultados de un análisis de PK de la población. No hubo significación estadística ni diferencia clínica relevante en el aclaramiento de Bevacizumab en pacientes que recibieron monoterapia con Bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU / LV, carboplatino / paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino / gemcitabina).

Efecto del Bevacizumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos:

- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo SN38 como se informó anteriormente.
- No hay un efecto significativo de Bevacizumab en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, y en la farmacocinética de oxaliplatino, según lo determinado por la medición de platino libre y total en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de interferón alfa-2a en pacientes con cáncer renal como se informó anteriormente.
- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso como se informó anteriormente.

Combinación de Bevacizumab y sunitinib malato:

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

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

Combinación con terapias basadas en platino o taxano

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

Radioterapia

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

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

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales EGFR no deben administrarse para el tratamiento de mCRC en combinación con quimioterapia que contenga Bevacizumab. El uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab,

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



respectivamente, en combinación con Bevacizumab más quimioterapia, se asocia con disminución de la SSA y / o SG, y con mayor toxicidad en comparación con Bevacizumab más quimioterapia sola.

Vía de administración: Administración intravenosa después de la dilución.

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma metastásico del colon o recto (mCRC):

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

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

Cáncer colorrectal metastásico (mCRC):

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

Administrar 5 mg / kg cuando se usa en combinación con bolus-IFL.

Administrar 10 mg / kg cuando se usa en combinación con FOLFOX4.

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

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

La dosis recomendada es de 15 mg / kg cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Glioblastoma:

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

Carcinoma metastásico de células renales (CCRm):

La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas en combinación con interferón alfa.

Cáncer de cuello uterino:

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

Cáncer de mama metastásico (mBC):

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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



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

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

3.2.2 RITOXEN 10 mg/ mL

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

Acta No. 01 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 cardiaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardiacas graves no controladas.

Precauciones y advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

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

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

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

-Reacciones a la infusión:

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

Los pacientes en riesgo serian aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes (> 25.000/mm³) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardiacas 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 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

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



epidérmica toxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyo reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneo mucosas severas. La seguridad de la Re administración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada.

-Reactivación de virus de hepatitis B

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

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

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca 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 complete 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 neutrofilos < 1,5 x 10⁹/L y/o plaquetas < 75 x 10⁹/L, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de medula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la medula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad. Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

-Infecciones

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



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

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)

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



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 puede extender durante meses más allá del periodo de tratamiento.

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

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

-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

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

Reacciones adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

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

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

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

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



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

Infecciones

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

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

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:

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

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

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

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM.

Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

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 cardiacos:

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

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

Raras: Acontecimientos cardiacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardiaca.

Trastornos vasculares:

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



Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.
Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

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

Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

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



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

Infecciones

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

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

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

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

Reacciones adversas de tipo hematológico:

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

Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los



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

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

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

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



de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera Línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios. Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El 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:

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



Experiencia en Artritis Reumatoidea

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

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

Infecciones

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

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tina pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardiacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, 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

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.



Múltiples Ciclos de Tratamiento

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

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Infecciones

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

Anomalías de laboratorio

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



moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

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

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

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

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

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

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

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

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

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

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



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.

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.

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



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

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

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

Modo de Administración

Primera infusión:

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

Infusiones siguientes:

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

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

Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radióloga torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la infusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radióloga torácica. A partir de ese momento, la infusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas

Instrucciones para la preparación de la dilución:

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

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

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



Precauciones especiales de conservación, eliminación y otras manipulaciones:

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

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

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

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

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

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:

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/m² 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/m² 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/m² 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/m² 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/m² de superficie corporal según el siguiente esquema: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m² 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/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m² 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 x 10⁹/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/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

Artritis Reumatoidea

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

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

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



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

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

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

Poblaciones Especiales

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

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

-Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

-Población pediátrica:

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

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

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

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



3.2.3 RYBELSUS® 3 mg tabletas
RYBELSUS® 7 mg tabletas
RYBELSUS® 14 mg tabletas

Expediente : 20171148
Radicado : 20191202052
Fecha : 15/10/2019
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 3 mg de Semaglutida
Cada tableta contiene 7 mg de Semaglutida
Cada tableta contiene 14 mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Rybelsus® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada como complemento a la dieta y el ejercicio.

Rybelsus® está indicado para reducir el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular y/o nefropatía crónica establecida.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal.

Pancreatitis aguda

Se observó pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética

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



La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Insuficiencia cardiaca

No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clase IV de la New York Heart Asociación (NYHA).

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas:

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10000 a <1/100000);
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o SU*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros ADO* Disminución del apetito		
Trastornos cardiacos			Aumento de la frecuencia cardiaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia	Eructos	
		Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia		
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		



Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	
-----------------	--	---	---------------------	--

Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia grave, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (<0.1 % de los sujetos, <0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los sujetos, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de los sujetos, 0.001 eventos/años-paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se produjo náuseas en el 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en el 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de sujetos. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % para pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardiaca

En los estudios de fase 3a, se observó un aumento en la media de 2 latidos por minuto (lpm) con Rybelsus®.

Interacciones:

No se observaron interacciones medicamentosas relevantes a nivel clínico con semaglutida con base en los medicamentos evaluados. Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de los medicamentos tomados con Rybelsus®.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (C_{máx}) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

No se observaron cambios importantes a nivel clínico en el ABC o C_{máx} de warfarina, digoxina, lisinopril, anticonceptivos orales (con etinilestradiol y levonorgestrel), metformina, furosemida o rosuvastatina, cuando se administraron de forma concomitante con semaglutida.

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®

No se observaron cambios importantes a nivel clínico en el ABC o C_{máx} de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

Interacción con alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida

Vía de administración: Oral

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



Dosificación y Grupo etario:

Posología

Esquema posológico

La dosis inicial de Rybelsus[®] es de 3 mg una vez al día. Luego de 1 mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

Rybelsus[®] puede ser usada como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes.

Cuando Rybelsus[®] es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador de sodio- glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus[®] es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis según la edad.

Género

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus[®] en niños y adolescentes menores de 18 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto para pacientes basado en CCDS 1.0 allegado mediante radicado No. 20191202052
- Información para prescribir basado en CCDS 1.0 allegado mediante radicado No. 20191202052

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos

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



de la Comisión Revisora considera que la indicación del producto debe ser la que se indica a continuación:

Está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

En consecuencia con lo anterior, el interesado debe allegar ajustado el inserto a pacientes e información para prescribir en lo referente a la indicación.

Así mismo, la Sala 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.

3.2.4 CINRYZE®

Expediente : 20157204
Radicado : 20191006499 / 20191052227 / 20191220134
Fecha : 08/11/2019
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:
Cada vial de 5 mL contiene 500 Unidades de C1 Inhibidor

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y prevención preoperatoria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 2 años de edad y en adelante) con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa. Prevención rutinaria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 6 años de edad y en adelante) con crisis recurrentes y severas de angioedema hereditario (AEH), que presentan intolerancia a los tratamientos preventivos orales o que no están adecuadamente protegidos por dichos tratamientos, o pacientes que no son adecuadamente controlados con el tratamiento agudo repetido.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Deberá considerarse la adecuada vacunación (hepatitis A y B) en pacientes receptores habituales/repetidores de un producto con inhibidor de C1 derivado de plasma humano.

Cada vez que se administre Cinryze a un paciente, es muy recomendable indicar el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Hipersensibilidad

Al igual que con cualquier producto biológico, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden presentar con síntomas similares a los de las crisis de angioedema. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen habones, urticaria generalizada, opresión de pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis. Si presentan estos síntomas después de la



administración, deberán acudir al médico. En caso de reacciones o choque anafilácticos, deberá administrarse tratamiento médico urgente.

Tratamiento domiciliario y autoadministración

Los datos relativos al uso de este medicamento en el tratamiento domiciliario o a la autoadministración son limitados. Los posibles riesgos vinculados al tratamiento domiciliario están relacionados con la administración en sí misma y con el control de las reacciones adversas, en concreto la hipersensibilidad. El médico responsable decidirá sobre el uso del tratamiento domiciliario en cada paciente individual y debe asegurarse de proporcionarle la formación oportuna, así como de revisar el uso periódicamente.

Población pediátrica

Se han notificado sucesos trombóticos en recién nacidos y lactantes que se someten a cirugía de bypass cardíaco cuando reciben fuera de indicación altas dosis de otro producto con inhibidor de C1 (hasta 500 unidades/kg) para prevenir el síndrome de extravasación capilar. .

Sodio

Cada vial de Cinryze contiene aproximadamente 11,5 mg de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La única reacción adversa frecuente observada tras la perfusión de Cinryze en los ensayos clínicos fue exantema; se describieron las características del exantema como no específicas, pero de forma característica se describieron como afectación de las extremidades superiores, tórax, abdomen o lugar de inyección. Ninguno de los casos de exantema fue grave y ninguno dio lugar a la suspensión del medicamento. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

Tabla de las reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se calculó principalmente a partir de la suma de las reacciones adversas relacionadas con Cinryze en 8 ensayos clínicos completados en sujetos con AEH. Incluyen los datos de dos ensayos controlados con placebo, tres ensayos abiertos, tres sujetos de uso compasivo e informes poscomercialización. En estos ensayos se administraron más de 14.500 perfusiones de Cinryze a un total de 385 sujetos expuestos.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas al tratamiento de Cinryze clasificadas conforme a la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia absoluta. 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en informes poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia:	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida:	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes:	Hiper glucemia

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



Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes:	Mareos, cefalea
Trastornos vasculares	Poco frecuentes:	Trombosis venosa, flebitis, quemazón de las venas, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Poco frecuentes:	Exantema Dermatitis por contacto, eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes:	Inflamación de las articulaciones, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes:	Reacción en el sitio de inyección/eritema, dolor en el sitio de perfusión, molestias torácicas, pirexia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Entre los informes de trombosis venosas, el factor de riesgo subyacente más frecuente fue la presencia de un catéter permanente.

Las reacciones locales en el lugar de inyección fueron poco frecuentes. En los ensayos clínicos, las reacciones locales (descritas como dolor, hematomas o exantema en el sitio de inyección/catéter, quemazón en las venas o flebitis) se produjeron en relación con el 0,2% aproximadamente de las perfusiones.

Población pediátrica

A través de los ensayos clínicos, fueron incluidos 61 sujetos pediátricos que recibieron más de 2500 perfusiones de Cinryze (2-5 años, n=3; 6-11 años, n=32; 12-17 años, n=26). Entre estos niños, las únicas reacciones adversas con Cinryze fueron cefaleas, náuseas, pirexia y eritema en el sitio de perfusión. Ninguna de estas reacciones adversas fue severa y ninguna dio lugar a la suspensión del medicamento.

En general, la seguridad y tolerabilidad de Cinryze son similares en niños, en adolescentes y en adultos.

Para la seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

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 incluido en el Apéndice V.

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



Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Adultos

Tratamiento de los ataques de angioedema

1000 unidades de CINRYZE ante la primera señal de la aparición de un ataque de angioedema.

Se puede administrar una segunda dosis de 1000 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de

60 minutos.

- En pacientes que experimentan ataques laríngeos o si se retrasa la iniciación del tratamiento, la segunda dosis se puede dar antes de los 60 minutos.

-

Prevención habitual de los ataques de angioedema

1000 Unidades de CINRYZE cada 3 o 4 días es la dosis inicial recomendada para la prevención habitual de los ataques de angioedema; puede que haya que ajustar el intervalo de dosificación de acuerdo con la respuesta individual. La necesidad continuada de profilaxis regular con CINRYZE deberá ser revisada de forma periódica.

Prevención de los ataques de angioedema antes de procedimientos

- 1000 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.

-

Población pediátrica

Adolescentes

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en adolescentes de 12 a 17 años de edad, la dosis es la misma de los adultos.

Niños

La seguridad y la eficacia de CINRYZE en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas. Los datos que respaldan recomendaciones de dosificación en niños menores de 6 años de edad son muy limitados.

Tratamiento de los ataques de angioedema

a 11 años, >25 kg:

- 1000 Unidades de CINRYZE ante la primera señal de la aparición de un ataque agudo.
- Se puede administrar una segunda dosis de 1000 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.

2 a 11 años, 10-25 kg:

- 500 Unidades de CINRYZE ante la primera señal de la aparición de un ataque agudo.



- Se puede administrar una segunda dosis de 500 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.

Prevención de los ataques de angioedema antes de procedimientos

2 a 11 años, >25 kg:

- 1000 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.

2 a 11 años, 10-25 kg:

- 500 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.

Prevención habitual de los ataques de angioedema

6 a 11 años: 500 Unidades de CINRYZE cada 3 o 4 días es la dosis inicial recomendada para la prevención habitual de los ataques de angioedema. Es posible que haya que ajustar el intervalo de dosificación y la dosis de acuerdo a la respuesta individual. La necesidad continuada de profilaxis regular con CINRYZE deberá ser revisada de forma periódica.

Pacientes ancianos

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en pacientes ancianos, mayores de 65 años de edad, la dosis es la misma de los adultos.

Pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática, la dosis es la misma de los adultos.

Método de Administración

Solamente para uso intravenoso (IV).

El producto reconstituido debe ser administrado por inyección IV a una tasa de 1 mL por minuto.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019010979 emitido mediante Acta No. 09 de 2019, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V2 de fecha Noviembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20191220134
- Información para prescribir V2 de fecha Noviembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20191220134
- Declaración sucinta V2 de fecha Noviembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20191220134

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 3.2.1, 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:

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



Composición:

Cada vial de 5 mL contiene 500 Unidades de C1 Inhibidor

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y prevención preoperatoria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 2 años de edad y en adelante) con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa.

Prevención rutinaria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 6 años de edad y en adelante) con crisis recurrentes y severas de angioedema hereditario (AEH), que presentan intolerancia a los tratamientos preventivos orales o que no están adecuadamente protegidos por dichos tratamientos, o pacientes que no son adecuadamente controlados con el tratamiento agudo repetido.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Deberá considerarse la adecuada vacunación (hepatitis A y B) en pacientes receptores habituales/repetidores de un producto con inhibidor de C1 derivado de plasma humano.

Cada vez que se administre Cinryze a un paciente, es muy recomendable indicar el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Hipersensibilidad

Al igual que con cualquier producto biológico, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden presentar con síntomas similares a los de las crisis de angioedema. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen habones, urticaria generalizada, opresión de pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis. Si presentan estos síntomas después de la administración, deberán acudir al médico. En caso de reacciones o choque anafilácticos, deberá administrarse tratamiento médico urgente.

Tratamiento domiciliario y autoadministración

Los datos relativos al uso de este medicamento en el tratamiento domiciliario o a la autoadministración son limitados. Los posibles riesgos vinculados al tratamiento domiciliario están relacionados con la administración en sí misma y con el control de las reacciones adversas, en concreto la hipersensibilidad. El médico responsable decidirá sobre el uso del tratamiento domiciliario en cada paciente individual y debe asegurarse de proporcionarle la formación oportuna, así como de revisar el uso periódicamente.

Población pediátrica

Se han notificado sucesos trombóticos en recién nacidos y lactantes que se someten a cirugía de bypass cardiaco cuando reciben fuera de indicación altas dosis de otro



producto con inhibidor de C1 (hasta 500 unidades/kg) para prevenir el síndrome de extravasación capilar. .

Sodio

Cada vial de Cinryze contiene aproximadamente 11,5 mg de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La única reacción adversa frecuente observada tras la perfusión de Cinryze en los ensayos clínicos fue exantema; se describieron las características del exantema como no específicas, pero de forma característica se describieron como afectación de las extremidades superiores, tórax, abdomen o lugar de inyección. Ninguno de los casos de exantema fue grave y ninguno dio lugar a la suspensión del medicamento. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

Tabla de las reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se calculó principalmente a partir de la suma de las reacciones adversas relacionadas con Cinryze en 8 ensayos clínicos completados en sujetos con AEH. Incluyen los datos de dos ensayos controlados con placebo, tres ensayos abiertos, tres sujetos de uso compasivo e informes poscomercialización. En estos ensayos se administraron más de 14.500 perfusiones de Cinryze a un total de 385 sujetos expuestos.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas al tratamiento de Cinryze clasificadas conforme a la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia absoluta. 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en informes poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia:	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida:	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes:	Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes:	Mareos, cefalea
Trastornos vasculares	Poco frecuentes:	Trombosis venosa, flebitis, quemazón de las venas, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal

Acta No. 01 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	Frecuentes: Poco frecuentes:	Exantema Dermatitis por contacto, eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes:	Inflamación de las articulaciones, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes:	Reacción en el sitio de inyección/eritema, dolor en el sitio de perfusión, molestias torácicas, pirexia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Entre los informes de trombosis venosas, el factor de riesgo subyacente más frecuente fue la presencia de un catéter permanente.

Las reacciones locales en el lugar de inyección fueron poco frecuentes. En los ensayos clínicos, las reacciones locales (descritas como dolor, hematomas o exantema en el sitio de inyección/catéter, quemazón en las venas o flebitis) se produjeron en relación con el 0,2% aproximadamente de las perfusiones.

Población pediátrica

A través de los ensayos clínicos, fueron incluidos 61 sujetos pediátricos que recibieron más de 2500 perfusiones de Cinryze (2-5 años, n=3; 6-11 años, n=32; 12-17 años, n=26). Entre estos niños, las únicas reacciones adversas con Cinryze fueron cefaleas, náuseas, pirexia y eritema en el sitio de perfusión. Ninguna de estas reacciones adversas fue severa y ninguna dio lugar a la suspensión del medicamento.

En general, la seguridad y tolerabilidad de Cinryze son similares en niños, en adolescentes y en adultos.

Para la seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

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 incluido en el Apéndice V.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Adultos

Tratamiento de los ataques de angioedema

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



1000 unidades de CINRYZE ante la primera señal de la aparición de un ataque de angioedema.

Se puede administrar una segunda dosis de 1000 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de

60 minutos.

- **En pacientes que experimentan ataques laríngeos o si se retrasa la iniciación del tratamiento, la segunda dosis se puede dar antes de los 60 minutos.**

Prevenición habitual de los ataques de angioedema

1000 Unidades de CINRYZE cada 3 o 4 días es la dosis inicial recomendada para la prevención habitual de los ataques de angioedema; puede que haya que ajustar el intervalo de dosificación de acuerdo con la respuesta individual. La necesidad continuada de profilaxis regular con CINRYZE deberá ser revisada de forma periódica.

Prevenición de los ataques de angioedema antes de procedimientos

- **1000 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.**

Población pediátrica

Adolescentes

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en adolescentes de 12 a 17 años de edad, la dosis es la misma de los adultos.

Niños

La seguridad y la eficacia de CINRYZE en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas. Los datos que respaldan recomendaciones de dosificación en niños menores de 6 años de edad son muy limitados.

Tratamiento de los ataques de angioedema

a 11 años, >25 kg:

- **1000 Unidades de CINRYZE ante la primera señal de la aparición de un ataque agudo.**
- **Se puede administrar una segunda dosis de 1000 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.**

2 a 11 años, 10-25 kg:

- **500 Unidades de CINRYZE ante la primera señal de la aparición de un ataque agudo.**
- **Se puede administrar una segunda dosis de 500 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.**

Prevenición de los ataques de angioedema antes de procedimientos

2 a 11 años, >25 kg:

- **1000 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.**

2 a 11 años, 10-25 kg:

- **500 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.**

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



Prevención habitual de los ataques de angioedema

6 a 11 años: 500 Unidades de CINRYZE cada 3 o 4 días es la dosis inicial recomendada para la prevención habitual de los ataques de angioedema. Es posible que haya que ajustar el intervalo de dosificación y la dosis de acuerdo a la respuesta individual. La necesidad continuada de profilaxis regular con CINRYZE deberá ser revisada de forma periódica.

Pacientes ancianos

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en pacientes ancianos, mayores de 65 años de edad, la dosis es la misma de los adultos.

Pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática, la dosis es la misma de los adultos.

Método de Administración

Solamente para uso intravenoso (IV).

El producto reconstituido debe ser administrado por inyección IV a una tasa de 1 mL por minuto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Uso Institucional

Norma farmacológica: 7.9.0.0.N100

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto V2 de fecha Noviembre de 2019, La información para prescribir V2 de fecha Noviembre de 2019 y declaración sucinta V2 de fecha Noviembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20191220134.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, se recomienda aprobar.

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.

3.2.5 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:

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



Bevax está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

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

En combinación con quimioterapia basada en platino, bevacizumab está indicado, para el tratamiento de 1° línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado, no resecable, metastásico o recurrente, de histología no escamoso. En combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irreseccable 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 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.

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



La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente.

El tratamiento debe interrumpirse de forma permanente en aquellos pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales

Los pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab por cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tienen más riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI.

La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI vaginal

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Bevacizumab. En caso de fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento. En otras fístulas internas que no se presenten en el tracto GI también debe considerarse la interrupción del tratamiento con el antiangiogénico.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab podría dificultar la cicatrización. Se notificaron complicaciones en la cicatrización de heridas graves, incluso complicaciones anastomóticas con resultado mortal.

En pacientes que hayan sido sometidos a cirugía mayor, deben aguardarse al menos 28 días para iniciar tratamiento con Bevacizumab o bien hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En caso de pacientes en tratamiento con el monoclonal que presenten complicaciones en la cicatrización debe interrumpirse la administración de Bevacizumab.

Raramente se han reportado casos de fascitis necrotizante, incluso mortales. En pacientes que desarrollen esta patología debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab.

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Suspender el Bevacizumab a pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia (NCI-CTCAE v.3)

Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y suspender el tratamiento con Bevacizumab en casos de hemorragia intracraneal.

Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento y fueron tratados con warfarina aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o mayor.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. No deben tratarse con Bevacizumab pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2,5 ml de sangre roja). Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que desarrollen hemorragia severa durante la terapia.

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



Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP):

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, trastorno neurológico raro que puede presentarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RMN).

En estos pacientes se recomienda realizar el tratamiento específico sintomático incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. Se desconoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado SERP previamente.

Precauciones

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Según la información disponible hay probabilidades que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Es necesario tener controlado la presión arterial, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab y hacer monitoreo de la tensión arterial durante la terapia, para corregir desvíos. El tratamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Se sugiere evitar los diuréticos para evitar la hipertensión en aquellos pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria puede estar relacionada con la dosis. Se sugiere monitorizar la proteinuria mediante el empleo de tiras reactivas urinarias, antes y después de la terapia. En caso de proteinuria de grado 4 (sdme. Nefrótico), interrumpir de forma permanente el bevacizumab.

Tromboembolismo arterial

El tratamiento de Bevacizumab junto a quimioterapia podría predisponer a tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio)

Tener especial precaución en los pacientes tratados con Bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años. Suspender el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Existe riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar en pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab.

Pueden tener riesgo incrementado a esta reacción mujeres con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino.



Suspender el tratamiento con Bevacizumab a pacientes que presenten reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar. Los pacientes con reacciones tromboembólicas \leq grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con Bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardiaca congestiva preexistente.

Neutropenia e infecciones:

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, CMm, y en combinación con paclitaxel y topotecan en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab, al igual que con cualquier otra infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, interrumpir la infusión y administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Uso intravítreo: alteraciones oculares. Se han notificado eventos adversos luego del uso por vía intravítrea de Bevacizumab fraccionado. Estos fueron pérdida permanente de la visión, endoftalmitis (infecciosa y estéril), inflamación intraocular (uveítis, vitritis), desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea o hemorragia retinal, partículas flotantes en vítreo, hiperemia ocular, molestia o dolor ocular.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

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



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 fistula 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.

En CPCNP no escamoso se presentó con una frecuencia de hasta el 9% en pacientes tratados con Bevacizumab en conjunto con quimioterapia, siendo hasta de un 2,3% la incidencia las reacciones grado 3 a 5. La hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva puede presentarse repentinamente, y hasta las 2/3 partes tuvo desenlace fatal.

Se reportaron hemorragias gastrointestinales (incluso hemorragia rectal y melena) en pacientes con cáncer colorectal, que fueron evaluadas como asociadas al tumor; así mismo hemorragias asociadas en SNC en pacientes con metástasis cerebrales.

Las hemorragias mucocutáneas se presentaron en hasta un 50% de los pacientes tratados con Bevacizumab, siendo la presentación clínica más común la epistaxis grado 1, de menos de 5 minutos de duración, que resolvió sin tratamiento médico ni cambios en el esquema de tratamiento de Bevacizumab.

- Tromboembolismo arterial: Se observó aumento de reacciones tromboembólicas arteriales que incluyeron accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales. Con incidencia mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. La incidencia global de estas reacciones fue



globalmente de hasta 3,8% y hasta 1,7% en brazo control, con desenlace fatal en 0,8% y 0,5% respectivamente en ambos brazos.

Fueron reportados accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

La incidencia de manifestaciones tromboembólicas arteriales fue algo superior:

11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control, en un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no pudieran recibir irinotecán, en el que se evaluó Bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Se describirán a continuación otras de las reacciones adversas serias notificadas:

Fístulas no-GI: El tratamiento con Bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fístulas en otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares).

También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización.

Éstas fueron notificadas en diferentes tiempos de de tratamiento (desde la primera semana hasta luego del primer año desde el inicio del tratamiento) siendo en su mayoría dentro de los 6 primeros meses.

Cicatrización de heridas:

Si bien en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 28 días, estudios en carcinoma metastásico de colon o recto, incorporaron pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab, y en ellos no se observó incremento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con Bevacizumab, en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los estudios de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado severas incluso fatales, hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control.

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,2% de los pacientes del brazo de Bevacizumab frente al 0,1% del brazo control.

Hipertensión:

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



Se notificó un incremento en la incidencia de hipertensión de diferente severidad en todos los ensayos clínicos, representando hasta un 42,1% en los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicamento antihipertensivo oral) se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La crisis hipertensiva se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con Bevacizumab y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3).

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como IECA, diuréticos, y bloqueantes cálcicos. Raramente se requirió suspender el tratamiento con anti VEGF u hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con Bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (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 médicamente significativos fueron hasta de un 8,1% de los pacientes tratados. Los casos de mayor severidad, amenazantes para la vida (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos se suspendió el tratamiento con Bevacizumab cuando los niveles de proteinuria superaban los 2 g/24 h hasta la recuperación a valores inferiores.

Hemorragias asociadas al tumor:

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa,

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



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).

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.

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:

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



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 ≥ 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes de grupo mFOLFOX-6+ Bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con Bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con Bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

El tratamiento con Bevacizumab podría asociarse a disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina. A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Bevacizumab, se presentaron las siguientes anomalías de

laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón internacional normalizada (RIN).

Reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab (con una incidencia mayor al 10% y al menos el doble que la incidencia en el grupo control) son epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, alteraciones lacrimales, dolor dorsal, dermatitis exfoliativa. Algunas de estas reacciones son comunes con la quimioterapia, sin embargo, Bevacizumab podría exacerbarlas, como ejemplos se describen el síndrome de eritrodisestesia con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxiplatino o desórdenes ungueales o alopecia con paclitaxel.

En los ensayos clínicos Bevacizumab fue discontinuado por reacciones adversas entre un 8,4 y 21% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se describen a continuación las reacciones adversas atribuidas a Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia, en múltiples indicaciones y clasificadas por frecuencia. La relación causal de éstas con Bevacizumab se determinó por:

- en reacciones de cualquier severidad (Grado 1-5 NCI-CTCAE) diferencia del 10% en entre los brazos de tratamiento en ensayos clínicos o al menos con una diferencia del 2% de reacciones Grado 3-5 (NCI-CTCAE)
- estudios de seguridad a partir de la comercialización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,

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



- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: Sepsis, Celulitis, Absceso^{b,d}, Infección, Infección en el tracto urinario. Rara: Fascitis necrosante^a

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión^{a, b,d}

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: anorexia. Frecuentes: Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatía sensorial periférica^b, Disartria, cefalea, disgeusia. Frecuentes: accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia. Rara: Síndrome de encefalopatía posterior reversible^{a,b,c} Muy raras: Encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardiacos: Frecuentes: Insuficiencia cardiaca congestiva^{a, b}, Taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: Hipertensión^{a,b}, Tromboembolismo venoso^{b,d}. Frecuentes: tromboembolismo (arterial)^{b, d}, Hemorragia^{b,d}, Trombosis venosa profunda. Frecuencia no conocida: Microangiopatía trombótica renal^{a, b}

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy frecuentes: disnea, rinitis. Frecuentes: Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis^{b, d}, embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia, Disfonía^a. Frecuencia no conocida: Hipertensión pulmonar^a, Perforación del tabique nasal^a.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal. Frecuentes: Perforación gastrointestinal^{b,d}, perforación íleo intestinal, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales^{c,d}, Trastorno gastrointestinal, Proctalgia. Frecuencia no conocida: Úlcera gastrointestinal^a.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: Perforación de la vesícula biliar^{b,c}.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy Frecuentes: Complicaciones en la cicatrización de heridas^{b,d}, Dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel. Frecuentes: sdme de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy Frecuente: artralgia. Frecuentes: Fístula^{a,b} Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda. Frecuencia no conocida: Osteonecrosis mandibular^{a,b}.

Trastornos renales y urinarios: Muy Frecuentes: proteinuria^{b, d}

Trastornos del aparato reproductor: Muy Frecuentes: Insuficiencia ovárica, Frecuente: dolor pélvico. Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales^{a,b}

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa. Frecuentes: letargia.

Investigaciones: muy frecuente: pérdida de peso.

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



- a- Ampliación de información en sección reacciones adversas en etapa de comercialización
- b- Términos que describen un concepto médico (no una sólo afección). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej. Reacciones tromboembólicas arteriales: Puede incluir accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras)
- c- Basado en subestudio
- d- Ampliación de información en sección de reacciones adversas graves.
- e- En la descripción de fístula GI-vaginal el tipo recto-vaginal es el más frecuente

Se describen a continuación las reacciones adversas graves presentadas tras el uso de Bevacizumab en diferentes indicaciones y con diversos regímenes de quimioterapia. Se define como reacción adversa grave a aquellas grado 3 a 5 de NCI-CTCAE, con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo control. Además, se incluyen reacciones consideradas clínicamente significativas o graves.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: sepsis, celulitis, absceso^{a,b}, infección, infección en el tracto urinario. Frecuencia no conocida: fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: neutropenia febril, leucopenia, Neutropenia, trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, reacciones a la perfusión

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: neuropatía sensorial periférica, Frecuentes: accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea. Frecuencia no conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible^{a,b,c}, encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardiacos: 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

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



Trastornos del aparato reproductor: Frecuentes: dolor pélvico. Frecuencia desconocida: insuficiencia ovárica

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga. Frecuentes: dolor, letargia, inflamación de la mucosa.

Reacciones posteriores a la comercialización (entre paréntesis se indica frecuencia obtenida de datos de los ensayos clínicos)

Infecciones e Infestaciones: Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro)

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos

Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatía hipertensiva (muy rara). Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (rara)

Trastornos vasculares: Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Perforación del septum nasal (no conocida),

Hipertensión pulmonar (no conocida), Disfonía (frecuente).

Trastornos gastrointestinales: Úlcera gastrointestinal (no conocida).

Trastornos hepatobiliares: Perforación de la 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 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

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



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 supervivencia global.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis necesaria de Bevacizumab depende del tipo de patología a tratar y del peso corporal. La dosis sugerida puede variar según la indicación entre 5mg, 7,5mg, 10mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia bisemanal o trisemanal. El número de infusiones va a depender a cómo está respondiendo el paciente al tratamiento. Bevacizumab es una solución que debe prepararse para su administración. La vía de administración es intravenosa, únicamente como infusión. No debe administrarse como bolo endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad.

Posología:

Carcinoma de colon o recto metastásico:

Dosis sugerida de Bevacizumab en pacientes adultos con cáncer colo-rectal 5 ó 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas o bien 7,5mg/kg o 15mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.



Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) Dosis de Bevacizumab recomendada: 7,5 ó 15 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 3 semanas. Se administra en combinación con quimioterapia basada en platino, hasta 6 ciclos, luego se continúa con Bevacizumab hasta que la enfermedad progrese o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico: Dosis recomendada de Bevacizumab: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario:

Tratamiento de 1° línea: La dosis recomendada de Bevacizumab es 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel, durante 6 ciclos, seguido de monoterapia con Bevacizumab hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: Dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: Dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecan (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra bevacizumab con topotecan (dado de días 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

Bevacizumab se administra en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o con paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Condición de venta:

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

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



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 **GAVISCON® LIQUIDO SUSPENSION ORAL** **GAVISCON® LIQUIDO SACHET SUSPENSIÓN ORAL**

Expediente : 20010354 / 20010745
Radicado : 20191059888 / 20191193148
20191059891 / 20191193147
Fecha : 02/10/2019
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A

Composición:

Cada 100mL contiene 5g de Alginato de sodio, 2,67g de Bicarbonato de sodio y 1,6g de Carbonato de calcio

Cada sachet de 10mL contiene 500mg de Alginato de sodio, 267mg de Bicarbonato de sodio y 160mg de Carbonato de calcio

Forma farmacéutica: Suspensión Oral (misma forma farmacéutica para ambos productos)

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Contraindicaciones:

Antecedentes de reacción alérgica a alguno de los componentes de la fórmula. Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias y precauciones:

El sodio contenido en una dosis de 10 ml es de 141 mg (6.2 mmol). Cuidado especial deben tener pacientes con afecciones renales o cardiovasculares, insuficiencia renal, sometidos a dietas bajas o restringidas de sal.

Si se administra a pacientes con alteración de la función renal, los niveles plasmáticos de calcio, fosfato y magnesio se deberían monitorizar regularmente.

Cada dosis máxima recomendada del medicamento contiene 320 mg de carbonato de calcio, por lo tanto, se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos renales de calcio recurrentes.

Contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden causar reacciones alérgicas.

Se debe considerar un intervalo de 2 horas entre el uso de gaviscon y la administración de otros medicamentos.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Si los síntomas no mejoran después de 7 días, consulte a su médico.

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



Sobredosis. Si usted llega a tomar demasiado producto puede sentirse hinchado. Consulte al médico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009297 y Auto No. 2019009294 respectivamente, emitido mediante Acta No. 09 de 2019, numeral 3.4.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20191059888 / 20191059891

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de los síntomas del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Nueva dosificación / grupo etario:

Adultos, niños mayores de 12 años: 10-20 mL después de comer y al acostarse.

Niños menores de 12 años: Administración solo bajo indicación médica.

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en este grupo de edad.

Insuficiencia Hepática: No requiere modificaciones.

Insuficiencia Renal: Precaución si es necesaria una dieta altamente restringida en sal

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al alginato de sodio, al bicarbonato de sodio, al carbonato de calcio o cualquiera de los excipientes del producto

Nuevas precauciones y advertencias:

Este medicamento contiene 285.2 mg de sodio por 20 ml / 2 sobres / 2 comprimidos / 4 comprimidos, equivalente a 14.26% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

La dosis máxima diaria de este producto es equivalente a 57% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

Debe tenerse especialmente en cuenta para aquellos con una dieta baja en sal (por ejemplo, en algunos casos de insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal).

Calcio: Cada dosis máxima recomendada contiene 320 mg de carbonato de calcio. Se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos renales recurrentes que contienen calcio.

Manténganse Fuera Del Alcance De Los Niños. Si los síntomas no mejoran después de 7 días, consulte a su médico.

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



Contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden causar reacciones alérgicas.

Nuevas reacciones adversas:

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase Sistema Organo	Frecuencia	Eventos Adversos
Transtorno del sistema inmune.	Desconocido	Hipersensibilidad ¹
Respiratoria, torácica y trastornos mediastínicos	Desconocido	Efectos respiratorios como el broncoespasmo

¹ Las reacciones de hipersensibilidad incluyen reacciones anafilácticas y anafilactoides y urticaria.

Sobredosis: Es probable que los síntomas sean menores; algunas molestias abdominales, se pueden experimentar. En caso de sobredosis se debe administrar tratamiento sintomático.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta al concepto del Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de modificación de indicaciones, dosificación y ampliación de grupo etario, por cuanto no presenta estudios clínicos adecuados que soporten las modificaciones solicitadas; no está demostrado que sea un tratamiento de primera elección en la indicación solicitada, se trata de un medicamento alternativo. Los estudios allegados para ampliar el grupo etario en menores de 12 años, son de limitada calidad metodológica y reducido número de pacientes.

Adicionalmente, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al alginato de sodio, al bicarbonato de sodio, al carbonato de calcio o cualquiera de los excipientes del producto

Nuevas precauciones y advertencias:

Este medicamento contiene 285.2 mg de sodio por 20 ml / 2 sobres / 2 comprimidos / 4 comprimidos, equivalente a 14.26% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

La dosis máxima diaria de este producto es equivalente a 57% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

Debe tenerse especialmente en cuenta para aquellos con una dieta baja en sal (por ejemplo, en algunos casos de insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal).

Calcio: Cada dosis máxima recomendada contiene 320 mg de carbonato de calcio. Se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos renales recurrentes que contienen calcio.



Manténganse fuera del alcance de los niños. Si los síntomas no mejoran después de 7 días, consulte a su médico.

Al igual que con otros antiácidos, el consumo de este producto puede enmascarar los síntomas de otras afecciones médicas más graves y subyacentes.

Contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías).

Nuevas reacciones adversas:

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase Sistema Organo	Frecuencia	Eventos Adversos
Transtorno del sistema inmune.	Desconocido	Hipersensibilidad ¹
Respiratoria, torácica y transtornos mediastínicos	Desconocido	Efectos respiratorios como el broncoespasmo

¹ Las reacciones de hipersensibilidad incluyen reacciones anafilácticas y anafilactoides y urticaria.

Sobredosis: Es probable que los síntomas sean menores; algunas molestias abdominales, se pueden experimentar. En caso de sobredosis se debe administrar tratamiento sintomático.

Por último, la Sala recomienda negar la información para prescribir por cuanto no se ajusta al presente concepto.

3.4.1.2 PERSANTIN® AMPOLLAS 10 mg/2 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19905610
 Radicado : 20191210715
 Fecha : 25/10/2019
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

Composición:
 Cada ampolla de solución inyectable por 2 mL contiene 10 mg de Dipiridamol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
 Antiagregante plaquetario, uso diagnóstico en imaginología con talio.

Contraindicaciones:
 Hipersensibilidad al medicamento, diátesis hemorrágica, úlcera péptica, colapso circulatorio post- infarto. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotensión.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

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



- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir No. V_05 de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191210715
- Texto resumen a incluir en la caja plegadiza del producto referente a contraindicaciones y advertencias allegado mediante radicado No. 20191210715

Nuevas indicaciones:

Persantin® IV está indicado como alternativa a la prueba de ejercicio en las imágenes diagnósticas de perfusión miocárdica y estrés ecocardiográfico para la evaluación de la enfermedad arterial coronaria, particularmente en pacientes que no se pueden ejercitar adecuadamente.

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis y administración

La dosis de Persantin® intravenoso, en la obtención de imágenes de la perfusión miocárdica debe ser ajustada de acuerdo al peso de paciente. La dosis recomendada es de 0,142 mg/kg/minuto (en total 0,567 mg/kg de peso total) infundida durante 4 minutos. La dosis máxima es de 0,84 mg/kg de peso infundidos durante 6–10 minutos. No es recomendable exceder la dosis máxima.

Previamente a la administración intravenosa, Persantin® intravenoso debe ser diluido en una proporción de al menos 1:2 con cloruro de sodio al 0,45%, o 0,9% o glucosa al 5%, para un volumen total de aproximadamente 20 a 50 mL. Una infusión de Persantin® no diluido puede causar irritación local.

Persantin® intravenoso no debe ser mezclado con otros medicamentos en la misma jeringa o recipiente de infusión.

La seguridad y la efectividad en niños aún no ha sido establecida. No se recomienda su uso.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones

Se deben contrastar los beneficios potenciales del uso de Persantin® intravenoso, como complemento en la obtención de imágenes del miocardio, contra los riesgos para el paciente. Pueden originarse reacciones comparables a las del estrés producido por ejercicio, por lo que se indica una supervisión apropiada. Los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria grave pueden correr un riesgo mayor, al igual que los pacientes con antecedentes de asma.

Cuando la obtención de imágenes se lleva a cabo con Persantin® intravenoso, debe contarse con un fácil acceso a aminofilina parenteral para aliviar los efectos adversos como broncoespasmo o dolor torácico. Se debe supervisar los signos vitales a lo largo de 10–15 minutos después de la infusión intravenosa de Persantin®, y debe realizarse un trazado electrocardiográfico usando por lo menos una derivación torácica. Si llegara a manifestarse un dolor torácico grave o un broncoespasmo, se podría administrar aminofilina parenteral por medio de una inyección intravenosa lenta (50 - 100 mg durante 30 a 60 segundos), en un rango de dosis de entre 50 y 250 mg.

La experiencia clínica sugiere que los pacientes que están recibiendo tratamiento con dipiridamol oral y que requieren también exámenes farmacológicos de estrés con dipiridamol intravenoso deben interrumpir los medicamentos que contengan dipiridamol durante las

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



veinticuatro horas previas al examen de estrés. No hacerlo puede afectar la sensibilidad del examen.

En caso de hipotensión grave, el paciente debe colocarse en una posición supina con la cabeza inclinada hacia abajo, de ser necesario, antes de la administración de la aminofilina parenteral. Si 250 mg de aminofilina no alivian los síntomas del dolor torácico dentro de algunos minutos, se puede administrar nitroglicerina sublingual. Si pese al uso de aminofilina y nitroglicerina el dolor de pecho continúa, se debe considerar la posibilidad de un infarto al miocardio.

En pacientes con miastenia gravis se debe considerar la posibilidad de una interacción entre dipiridamol y los inhibidores de la colinesterasa.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe evidencia adecuada de la seguridad del uso de Persantin® intravenoso durante el embarazo humano; sin embargo, se ha usado muchos años sin consecuencias nocivas evidentes. Los estudios preclínicos no han mostrado riesgo (ver la sección de Toxicología).

No obstante, estos medicamentos no deben ser usados durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que se espere que el beneficio sea mayor que el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Persantin® intravenoso solo debe ser usado durante la lactancia si es considerado esencial por el médico.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios que evalúen el efecto de Persantin® intravenoso sobre la fertilidad humana. Los estudios preclínicos con dipiridamol no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto al índice de fertilidad (ver la sección Toxicología).

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos de que pueden sufrir efectos secundarios tales como mareos durante el tratamiento con Persantin® intravenoso. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduce un automóvil o se opera maquinaria. Si los pacientes experimentan mareos, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos secundarios

Se han reportado los siguientes efectos adversos durante el uso de Persantin® intravenoso como complemento para la obtención de imágenes del miocardio:

Alteraciones del sistema inmune:

Hipersensibilidad

Reacciones anafilactoides

Angioedema

Alteraciones del sistema nervioso:

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



Cefalea
Mareo
Parestesia
Ataque isquémico transitorio
Accidente cerebrovascular
Convulsión

Alteraciones cardíacas:

Dolor torácico/angina pectoris
Arritmia
Taquicardia
Infarto del miocardio
Bradicardia
Paro cardíaco
Fibrilación ventricular
Síncope
Paro sinusal
Bloqueo auriculoventricular
Trastornos vasculares:
Hipotensión
Sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Broncoespasmo
Laringoespasmo

Trastornos gastrointestinales:

Náusea
Dolor abdominal
Diarrea
Vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Urticaria
Exantema

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:

Mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la aplicación:

Muerte cardíaca
Edema

Paraclínicos:

Cambio en el segmento ST-T del electrocardiograma

Cambios en el electrocardiograma

Al usar las dosis altas de Dipiridamol que se emplean en la obtención de imágenes cardíacas, se han reportado más efectos secundarios graves y frecuentes que los reportados durante

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



administración oral o intravenosa en las dosis recomendadas. Sin embargo, todos los datos disponibles sugieren que la proporción de riesgo/beneficio es al menos tan favorable como la proporción riesgo/beneficio de la prueba convencional con esfuerzo.

Nuevas interacciones:

Los derivados de la xantina (tal como la cafeína y teofilina), pueden reducir el efecto vasodilatador del dipiridamol y en consecuencia deben ser evitados durante las 24 horas previas a la obtención de imágenes cardiacas con Persantin®.

El dipiridamol incrementa los niveles plasmáticos y los efectos cardiovasculares de la adenosina.

El dipiridamol puede incrementar el efecto hipotensivo de los medicamentos que reducen la presión sanguínea y pueden contrarrestar el efecto anticolinesterásico de los inhibidores de la colinesterasa y, de este modo, potencialmente agravar la miastenia gravis.

La experiencia clínica sugiere que, en pacientes que ya estén recibiendo dipiridamol oral, la sensibilidad de la prueba de estrés con dipiridamol intravenoso puede verse afectada.

El tratamiento con dipiridamol oral debe ser interrumpido las 24 horas previas al examen.

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 incluir en contraindicaciones las incluídas en el documento allegado en folios 92-125 de la solicitud. Por tanto, el interesado debe ajustar el texto de información para prescribir incluyendo ésta información.

3.4.1.3 VENOSMIL CÁPSULA

Expediente : 20052598
Radicado : 20191210680
Fecha : 25/10/2019
Interesado : Faes Farma S.A

Composición:
Cada cápsula contiene 200 mg Hidrosmina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:
Coadyuvante en el tratamiento sintomático de insuficiencia venosa.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión octubre 2019 allegado mediante radicado 20191210680
- Ficha técnica allegada mediante radicado 20191210680

Nuevas indicaciones:

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



Alivio de síntomas de la insuficiencia venosa. Estimula la circulación vascular de retorno. Tratamiento del Síndrome hemorroidal. Acción hemodinámica, hemorreológica y Linfotropa. Tipo antivaricoso sistémico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda aprobar la solicitud de modificación de indicaciones dado que la información presentada corresponde estudios con poca casuística, metodología inadecuada, algunos abiertos, otros monociegos, algunos con comparados con medicamentos de dudosa eficacia, la gran mayoría de corta duración, en el caso del estudio de mayor duración (360 días), éste fue abierto, con pocos pacientes y evaluó desenlaces subjetivos, lo que no permite sustentar ninguna de las indicaciones propuestas; en la evaluación de desenlaces objetivos medidos con pletismografía y Doppler láser, no presenta análisis estadístico que permitan concluir sobre la utilidad del medicamento en pacientes con insuficiencia venosa crónica.

Adicionalmente, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio, los productos incluidos en la norma farmacológica 7.8.0.0.N10 con indicación de flebotónicos (tratamiento sintomático de las várices periféricas) con el fin de evaluar a la luz del estado del arte su real utilidad y seguridad.

3.4.1.4 LYNPARZA® 150 mg

Expediente : 20124752
Radicado : 20181230665 / 20191072787 / 20191189365
Fecha : 26/09/2019
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y

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



neutrófilo deben ser \leq Grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en $<1.0\%$ de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

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



No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

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. 2019040164 con el fin de:

Que se revoque parcialmente el Artículo primero de la Resolución 2019040164 de 14 de septiembre de 2019, y en su lugar se conceda la aprobación de la solicitud de modificación de indicaciones para Lynparza® 150 mg de la siguiente manera:

“Lynparza está indicado como monoterapia para:

El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA ½ HER2- negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratados previamente con antraciclina y taxano.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5., puesto que la argumentación del interesado no desvirtúa lo planteado por la Sala:

La Sala considera que lo que señala el interesado en cuanto a que existe una falsa motivación no procede dado que el estudio pivotal que aporta el interesado es el estudio SOLO-1 en el cual es evidente una diferencia en PFS, pero no se observa una tendencia en la mejora de la sobrevida global y calidad de vida de las pacientes incluidas en el estudio, pero si una diferencia importante en las reacciones adversas grados 3-4. La Sala interpreta que estos resultados no son evidencia suficiente para demostrar un balance riesgo beneficio favorable en la indicación solicitada. “pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.”

Adicionalmente, el interesado señala que se viola el principio de igualdad debido a que otro medicamento (ceritinib) en otra indicación fue aprobado con un estudio (ASCEND4) en el cual se evidenció un incremento en PFS sin que se hubieran encontrado diferencias estadísticamente significativas en sobrevida global, sin

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



embargo, el interesado olvida señalar que en dicho estudio, a diferencia del SOLO-1 si se observa una clara tendencia de beneficios en la sobrevida global.

Cada condición de salud debe ser evaluada de manera individual e independiente, es claro en la literatura científica que para algunos tipos y estadios de cáncer hay evidencia de correlación entre SLP y SG, que no se ha demostrado en otros tipos y estadios de cáncer, con base en los datos del estudio SOLO 1, no parece que esta correlación exista en pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

Por lo anterior, la Sala considera que no hay motivos para cambiar el concepto. La Sala considera prudente esperar datos más maduros o definitivos que evidencien mejora en SG o calidad de vida, o al menos una clara tendencia en alguna de estas variables.

3.4.1.5 LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20142204
Radicado : 20181230670 / 20191086481 / 20191214651
Fecha : 31/10/2019
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

- indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser \leq Grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente

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



significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento. Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza. No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté

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



recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

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. 2019045734 con el fin de:

Que se revoque parcialmente el Artículo primero de la Resolución 2019045734 de 15 de octubre de 2019, y en su lugar se conceda la aprobación de la solicitud de modificación de indicaciones para Lynparza® 100 mg de la siguiente manera:

“Lynparza está indicado como monoterapia para:

El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA ½ HER2- negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratados previamente con antraciclina y taxano.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5., puesto que la argumentación del interesado no desvirtúa lo planteado por la Sala:

La Sala considera que lo que señala el interesado en cuanto a que existe una falsa motivación no procede dado que el estudio pivotal que aporta el interesado es el estudio SOLO-1 en el cual es evidente una diferencia en PFS, pero no se observa una tendencia en la mejora de la sobrevida global y calidad de vida de las pacientes incluidas en el estudio, pero si una diferencia importante en las reacciones adversas grados 3-4. La Sala interpreta que estos resultados no son evidencia suficiente para demostrar un balance riesgo beneficio favorable en la indicación solicitada. “pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.”

Adicionalmente, el interesado señala que se viola el principio de igualdad debido a que otro medicamento (ceritinib) en otra indicación fue aprobado con un estudio (ASCEND4) en el cual se evidenció un incremento en PFS sin que se hubieran encontrado diferencias estadísticamente significativas en sobrevida global, sin embargo, el interesado olvida señalar que en dicho estudio, a diferencia del SOLO-1 si se observa una clara tendencia de beneficios en la sobrevida global.

Cada condición de salud debe ser evaluada de manera individual e independiente, es claro en la literatura científica que para algunos tipos y estadios de cáncer hay

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



evidencia de correlación entre SLP y SG, que no se ha demostrado en otros tipos y estadios de cáncer, con base en los datos del estudio SOLO 1, no parece que esta correlación exista en pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

Por lo anterior, la Sala considera que no hay motivos para cambiar el concepto. La Sala considera prudente esperar datos más maduros o definitivos que evidencien mejora en SG o calidad de vida, o al menos una clara tendencia en alguna de estas variables.

3.4.1.6 MYRBETRIC® 25 MG TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA MYRBETRIC® 50 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20096706 / 20104297
Radicado : 20191059176 / 20191098303 / 20191215306
20191059181 / 20191098311 / 20191215302
Fecha : 31/10/2019
Interesado : Astellas Farma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 25mg de Mirabegron

Cada tableta de liberación prolongada contiene 50mg de Mirabegron

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia miccional y/o incontinencia de urgencia que se puede presentar en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (OAB).

Contraindicaciones:

Para el expediente 20096706

Mirabegrón está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica mayor o igual a 180 mm hg y/o presión arterial diastólica mayor o igual a 110 mm hg.

Para el expediente 20104297

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: insuficiencia renal: Myrbetric® no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (GFR < 15 ml/min/1.73 m² ni en pacientes que requieren hemodiálisis), por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (GFR de 15 a 29 ml/min/1.73 m² con base en un estudio farmacocinético, se recomienda una reducción de la dosis a 25 mg en esta población. No se recomienda usar Myrbetric® en pacientes con insuficiencia renal severa (GFR de 15 a 29 ml/min/1.73 m²) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Insuficiencia hepática: Myrbetric® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C), por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes. No se recomienda usar Myrbetric® en pacientes con insuficiencia hepática

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



moderada (Child-Pugh clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Hipertensión: mirabegron puede incrementar la presión arterial. La presión arterial debe medirse al iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento con Myrbetric®, especialmente en pacientes hipertensos. Myrbetric® no ha sido evaluado en pacientes con hipertensión severa no controlada (presión arterial sistólica = 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica = 110 mm Hg); por lo tanto, no se recomienda usarlo en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en etapa 2 (presión arterial sistólica = 160 mm Hg o presión arterial diastólica = 100 mm Hg). Pacientes con prolongación del intervalo qt congénita o adquirida: en estudios clínicos, las dosis terapéuticas de Myrbetric® no han demostrado producir una prolongación del intervalo QT clínicamente relevante. Sin embargo, dado que en estos estudios no se incluyó a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que estuvieran tomando medicamentos que se saben prolongan el intervalo QT, se desconocen los efectos de mirabegron en estos pacientes. Se debe tener precaución al administrar mirabegron a estos pacientes. Pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para SHV. En la experiencia post-comercialización se ha reportado retención urinaria en pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical (boo, por sus siglas en inglés) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento del SHV, en pacientes que toman mirabegron. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con boo no demostró un aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con Myrbetric®; sin embargo, Myrbetric® se debe administrar con precaución a pacientes con boo clínicamente significativa. Myrbetric® también se debe administrar con precaución a pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento del SHV.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009292 y Auto No. 2019009299 respectivamente, emitido mediante Acta No. 09 de 2019, numeral 3.4.1.2, 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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 234689-MYR-COL allegado mediante radicado No. 20191059176 / 20191059181
- Información para prescribir Versión 234689-MYR-COL allegado mediante radicado No. 20191059176 / 20191059181

Nuevas indicaciones:

Monoterapia:

Myrbetric® está indicado para el tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia miccional y/o incontinencia de urgencia que se puede presentar en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VHA).

Terapia combinada con antimuscarínico:

Myrbetric® en combinación con el antimuscarínico solifenacina succinato también está indicado para el tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia miccional y/o incontinencia de urgencia que se puede presentar en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VHA).

Nuevas precauciones o advertencias:

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



Insuficiencia renal

Myrbetric® no se ha estudiado en pacientes con nefropatía terminal (TFG <15 ml/min/1,73 m²) ni en pacientes que requieran hemodiálisis. Por este motivo, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Hay escasos datos sobre pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²); a partir de un estudio de farmacocinética, se recomienda reducir la dosis a 25 mg en esta población. Myrbetric® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) que reciban también inhibidores potentes del CYP3A.

Insuficiencia hepática

Myrbetric® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según Child-Pugh); por este motivo, no se recomienda para estos pacientes. Myrbetric® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según Child-Pugh) que reciban también inhibidores potentes del CYP3A.

Hipertensión

Myrbetric® puede aumentar la presión arterial. Deberá medirse la presión arterial al comienzo del tratamiento con Myrbetric® y periódicamente en su transcurso, especialmente en pacientes hipertensos. Myrbetric® no se ha evaluado en pacientes con hipertensión no controlada grave (presión arterial sistólica ≥180 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥110 mm Hg); por lo tanto, no se recomienda para esta población de pacientes. Hay escasos datos sobre pacientes con hipertensión en estadio 2 (presión arterial sistólica ≥160 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥100 mm Hg).

En estudios clínicos de fase 3 con Myrbetric® administrado en monoterapia o en terapia combinada con solifenacina succinato 5 mg, en la dosis máxima recomendada de Myrbetric® de 50 mg condujo a un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica entre 0,4 y 0,6 mm Hg, o a hipertensión sin relevancia clínica frente al placebo.

Pacientes con prolongación del QT congénita o adquirida

En los estudios clínicos no se ha demostrado que Myrbetric® en dosis terapéuticas produzca una prolongación de interés clínico del intervalo QT. Sin embargo, ya que estos estudios no incluyeron a pacientes con antecedentes demostrados de intervalo QT prolongado o que recibieran fármacos que han demostrado prolongar el intervalo QT, se desconocen los efectos de Myrbetric® en estos pacientes. Se debe proceder con cautela al administrar Myrbetric® a estos pacientes.

Pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga y pacientes tratados con antimuscarínicos para el VHA

En la experiencia posterior a la comercialización se han comunicado casos de retención urinaria en pacientes tratados con Myrbetric® que tienen obstrucción de la salida de la vejiga (OSV) y en pacientes que toman antimuscarínicos como tratamiento del VHA. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con OSV no mostró ningún aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con Myrbetric®; sin embargo, Myrbetric® aún se debe administrar con cautela en los pacientes con OSV clínicamente significativa. Por ejemplo, debe monitorearse a estos pacientes para detectar signos y síntomas de retención urinaria. Myrbetric® también se debe administrar con cautela en pacientes que tomen antimuscarínicos como tratamiento del VHA, incluido la solifenacina succinato.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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



Monoterapia

Se evaluó la seguridad de Myrbetric® en 8433 pacientes con VHA, de los cuales 5 648 recibieron al menos una dosis de Myrbetric® en el programa de desarrollo clínico de fase 2/3 y 622 recibieron Myrbetric® durante al menos un año (365 días). En los tres estudios de fase 3 con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 12 semanas, el 88% de los pacientes completaron el tratamiento con Myrbetric® y el 4% suspendió a causa de eventos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con Myrbetric® 50 mg durante los tres estudios de fase 3 con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 12 semanas fueron taquicardia e infección de las vías urinarias. La frecuencia de la taquicardia fue del 1,2% en pacientes que recibían Myrbetric® 50 mg. La taquicardia ocasionó la interrupción del tratamiento en el 0,1% de los pacientes que recibían Myrbetric® 50 mg. La frecuencia de infecciones de las vías urinarias fue del 2,9% en pacientes que recibían Myrbetric® 50 mg. Ninguno de los pacientes que recibían Myrbetric® 50 mg tuvo que suspender el tratamiento con el medicamento a causa de infecciones de las vías urinarias. Una de las reacciones adversas graves fue la fibrilación auricular (0,2%).

Las reacciones adversas observadas durante el estudio controlado de 1 año (a largo plazo) con el fármaco activo (antimuscarínico) fueron similares en cuanto a tipo e intensidad a las reacciones adversas observadas en los tres estudios de fase 3 con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 12 semanas.

Lista tabulada de las reacciones adversas

En la tabla siguiente se indican las reacciones adversas observadas con Myrbetric® en los tres estudios de fase 3 con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 12 semanas.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la manera siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$). Las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente dentro de cada grupo de frecuencia.



Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Frecuentes	No frecuentes	Raras	Muy raras	De frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias	Infección vaginal Cistitis			
Trastornos psiquiátricos					Insomnio*
Trastornos oculares			Edema palpebral		
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Palpitaciones Fibrilación auricular			
Trastornos vasculares				Crisis hipertensiva*	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas* Estreñimiento* Diarrea*	Dispepsia Gastritis	Edema labial		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria Exantema Erupción macular Erupción papulosa Prurito	Vasculitis leucocitoclástica Púrpura Angioedema*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hinchazón de las articulaciones			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Prurito vulvovaginal			
Otras pruebas		Elevación de la presión arterial Elevación de GGT Elevación de AST Elevación de ALT			
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria*		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea* Mareos*				

*observada durante la experiencia posterior a la comercialización

Terapia combinada de Myrbetric® con solifenacina succinato

En tres estudios de seguridad y eficacia aleatorizados, doblemente enmascarados y con control activo de 12 semanas en pacientes con vejiga hiperactiva (estudios 5, 6 y 7), se evaluó la seguridad de la terapia combinada de Myrbetric® con solifenacina succinato en 6818 pacientes. Los estudios 5 y 6 también incluyeron un control con placebo. En los estudios combinados 5, 6 y 7, 997 pacientes recibieron terapia combinada de Myrbetric® 25 mg con solifenacina succinato 5 mg, y 1706 pacientes recibieron terapia combinada de Myrbetric® 50 mg con solifenacina succinato 5 mg. Los pacientes de estos estudios eran mayoritariamente de raza blanca (88%) y de sexo femenino (77%), y tenían una media de edad de 57 años (intervalo: 18 a 89 años).

También se evaluó la seguridad de la coadministración de Myrbetric® 50 mg y solifenacina succinato 5 mg en 1814 pacientes en un estudio aleatorizado de 52 semanas, con control activo y con doble enmascaramiento en pacientes con vejiga hiperactiva (estudio 8).

En los estudios 5, 6 y 7, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (mayor al 2% de los pacientes tratados con Myrbetric® y solifenacina succinato 5 mg en combinación, y mayor que el placebo y/o Myrbetric®, o el comparador solifenacina succinato a la misma dosis que en el tratamiento combinado) fueron sequedad de la boca, infección de las vías urinarias, estreñimiento y taquicardia. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 0,2\%$) que dieron

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



lugar a la suspensión en los estudios de coadministración fueron sequedad de la boca y retención urinaria. No se comunicaron reacciones adversas graves que afectaran a más de 2 pacientes.

En la tabla 6 se indican las reacciones adversas, derivadas de todos los eventos adversos notificados en los estudios 5, 6 y 7 en el 1% o más de los pacientes tratados con Myrbetric® 25 mg o 50 mg coadministrado con solifenacina succinato 5 mg y con una incidencia superior a la del placebo y el comparador de Myrbetric® o solifenacina succinato a la misma dosis que en la terapia combinada administrados una vez al día hasta por 12 semanas.

Tabla 6: Porcentajes de pacientes con reacciones adversas (derivadas de todos los eventos adversos) que superaron las tasas del placebo y del comparador (al mismo nivel de dosis) notificadas por el 1% o más de los pacientes tratados con la terapia combinada en los estudios 5, 6 y 7*

	Placebo (%)	MYRBETRIC® 25 mg (%)	MYRBETRIC® 50 mg (%)	Solifenacina succinato 5 mg (%)	MYRBETRIC® 25 mg + Solifenacina succinato 5 mg (%)	MYRBETRIC® 50 mg + Solifenacina succinato 5 mg* (%)
Cantidad de pacientes	510	500	500	1288	997	1706
Sequedad bucal	2,2	3,8	3,6	6,5	9,3	7,2
Infecciones de las vías urinarias†	5,3	4,0	4,2	3,6	7,0	4,0
Estreñimiento	1,2	1,2	2,8	2,4	4,2	3,9
Taquicardia	0,8	1,6	1,6	0,7	2,2	0,9
Dispepsia	0,6	0,4	0,2	0,7	1,1	1,3
Mareos	0,4	0,8	1,2	1,2	1,3	0,4
Visión borrosa	0,4	0,2	0,2	0,9	0,7	1,1
Artralgia	0,8	0,8	0,8	0,8	0,5	1,1

* Las reacciones adversas que surgieron en pacientes tratados con la coadministración de Myrbetric® y solifenacina succinato en el estudio 7, que incluyó un período de tratamiento inicial de 4 semanas con Myrbetric® 25 mg + solifenacina succinato 5 mg, están incluidas en las del grupo de Myrbetric® 50 mg + solifenacina succinato 5 mg.

† Incluye las IVU registradas durante el tratamiento.

En el estudio 8, las reacciones adversas más frecuentes (que afectaron a más del 2% de los pacientes tratados con la coadministración de Myrbetric® y solifenacina succinato y que superaron la tasa del comparador) fueron IVU, sequedad de la boca, estreñimiento y dolor de cabeza. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del estudio fueron estreñimiento (0,2%), retención urinaria (0,2%), vacilación urinaria (0,2%) y visión borrosa (0,2%).

En el estudio 8 se notificaron eventos adversos graves de neoplasia en el 0,7%, 0,3% y 0% de los pacientes que recibieron una coadministración de Myrbetric® 50 mg y solifenacina succinato 5 mg, Myrbetric® 50 mg en monoterapia y solifenacina succinato 5 mg en monoterapia, respectivamente. Las neoplasias notificadas por más de 1 paciente tratado con la coadministración de Myrbetric® 50 mg y solifenacina succinato 5 mg fueron, entre otras: carcinoma basocelular (n = 3), cáncer de mama (n = 2), melanoma (n = 2) y carcinoma de células escamosas (n = 2). No se ha establecido una relación causal entre la coadministración de Myrbetric® y solifenacina succinato y estas neoplasias notificadas.



La tabla 7 contiene las reacciones adversas, derivadas de todos los eventos adversos notificados con una incidencia mayor que con el comparador y en el 2% o más de los pacientes tratados con Myrbetric® 50 mg coadministrado con solifenacina succinato 5 mg una vez al día hasta por 52 semanas en el estudio 8.

Tabla 7: Porcentajes de pacientes con reacciones adversas (derivadas de todos los eventos adversos) que superaron la tasa del comparador notificadas por el 2% o más de los pacientes tratados con la terapia combinada en el estudio 8

	Myrbetric® 50 mg (%)	Solifenacina succinato 5 mg (%)	Myrbetric® 50 mg + solifenacina succinato 5 mg (%)
Cantidad de pacientes	305	303	1206
Infecciones de las vías urinarias*	6,2	5,9	8,4
Sequedad bucal	3,9	5,9	6,1
Estreñimiento	1,0	2,3	3,3
Cefalea	1,6	1,7	2,9

* Incluye las IVU registradas durante el tratamiento.

Nuevas interacciones:

Efecto de Myrbetric® en los sustratos del CYP2D6

En voluntarios sanos, la capacidad de Myrbetric® para inhibir el CYP2D6 es moderada, y la actividad CYP2D6 se recupera en un plazo de 15 días después de la suspensión de Myrbetric®. La administración de múltiples dosis de Myrbetric® de LI una vez al día dio lugar a un aumento del 90% de la Cmáx y a un aumento del 229% del ABC de una dosis única de metoprolol. La administración de múltiples dosis de Myrbetric® una vez al día dio lugar a un aumento del 79% de la Cmáx y a un aumento del 241% del ABC de una dosis única de desipramina.

Se debe proceder con cautela al administrar Myrbetric® junto con medicamentos que tengan un margen terapéutico estrecho y que sufran un metabolismo considerable por el CYP2D6, como la tioridazina, antiarrítmicos de tipo 1C (p. ej., flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina, desipramina). También se recomienda proceder con cautela al administrar Myrbetric® junto con CYP2D6 en personas cuyas dosis se ajusten individualmente.

Se estudió el efecto sobre la farmacocinética de la digoxina y la tamsulosina coadministradas después de múltiples dosis de Myrbetric® y solifenacina succinato en combinación. La administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con solifenacina succinato 5 mg y Myrbetric® 50 mg aumentó el ABCtau y la Cmáx de la digoxina en alrededor del 10% y el 14%, respectivamente. La administración concomitante de 0,4 mg de tamsulosina con solifenacina succinato 5 mg y Myrbetric® 50 mg aumentó el ABCtau y la Cmáx de la tamsulosina en un 47,5% y 54,3%, respectivamente. Las variaciones observadas en la farmacocinética de la tamsulosina concuerdan con la inhibición del citocromo P450 como se demostró por la coadministración de Myrbetric®

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 3.4.1.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas

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



Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas Indicaciones:

Myrbetric® está indicado para el tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia miccional y/o incontinencia de urgencia que se puede presentar en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VHA).

En caso de necesidad cuando la monoterapia no produzca resultados satisfactorios, el uso combinado con Solifenacina se establecerá de acuerdo al criterio médico.

Nuevas precauciones o advertencias:

Insuficiencia renal

Myrbetric® no se ha estudiado en pacientes con nefropatía terminal (TFG <15 ml/min/1,73 m²) ni en pacientes que requieran hemodiálisis. Por este motivo, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Hay escasos datos sobre pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²); a partir de un estudio de farmacocinética, se recomienda reducir la dosis a 25 mg en esta población. Myrbetric® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) que reciban también inhibidores potentes del CYP3A.

Insuficiencia hepática

Myrbetric® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según Child-Pugh); por este motivo, no se recomienda para estos pacientes. Myrbetric® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según Child-Pugh) que reciban también inhibidores potentes del CYP3A.

Hipertensión

Myrbetric® puede aumentar la presión arterial. Deberá medirse la presión arterial al comienzo del tratamiento con Myrbetric® y periódicamente en su transcurso, especialmente en pacientes hipertensos. Myrbetric® no se ha evaluado en pacientes con hipertensión no controlada grave (presión arterial sistólica ≥180 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥110 mm Hg); por lo tanto, no se recomienda para esta población de pacientes. Hay escasos datos sobre pacientes con hipertensión en estadio 2 (presión arterial sistólica ≥160 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥100 mm Hg).

En estudios clínicos de fase 3 con Myrbetric® administrado en monoterapia o en terapia combinada con solifenacina succinato 5 mg, en la dosis máxima recomendada de Myrbetric® de 50 mg condujo a un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica entre 0,4 y 0,6 mm Hg, o a hipertensión sin relevancia clínica frente al placebo.

Pacientes con prolongación del QT congénita o adquirida

En los estudios clínicos no se ha demostrado que Myrbetric® en dosis terapéuticas produzca una prolongación de interés clínico del intervalo QT. Sin embargo, ya que estos estudios no incluyeron a pacientes con antecedentes demostrados de intervalo QT prolongado o que recibieran fármacos que han demostrado prolongar el intervalo QT, se desconocen los efectos de Myrbetric® en estos pacientes. Se debe proceder con cautela al administrar Myrbetric® a estos pacientes.

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



Pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga y pacientes tratados con antimuscarínicos para el VHA

En la experiencia posterior a la comercialización se han comunicado casos de retención urinaria en pacientes tratados con Myrbetric® que tienen obstrucción de la salida de la vejiga (OSV) y en pacientes que toman antimuscarínicos como tratamiento del VHA. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con OSV no mostró ningún aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con Myrbetric®; sin embargo, Myrbetric® aún se debe administrar con cautela en los pacientes con OSV clínicamente significativa. Por ejemplo, debe monitorearse a estos pacientes para detectar signos y síntomas de retención urinaria. Myrbetric® también se debe administrar con cautela en pacientes que tomen antimuscarínicos como tratamiento del VHA, incluido la solifenacina succinato.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Monoterapia

Se evaluó la seguridad de Myrbetric® en 8433 pacientes con VHA, de los cuales 5 648 recibieron al menos una dosis de Myrbetric® en el programa de desarrollo clínico de fase 2/3 y 622 recibieron Myrbetric® durante al menos un año (365 días). En los tres estudios de fase 3 con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 12 semanas, el 88% de los pacientes completaron el tratamiento con Myrbetric® y el 4% suspendió a causa de eventos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con Myrbetric® 50 mg durante los tres estudios de fase 3 con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 12 semanas fueron taquicardia e infección de las vías urinarias. La frecuencia de la taquicardia fue del 1,2% en pacientes que recibían Myrbetric® 50 mg. La taquicardia ocasionó la interrupción del tratamiento en el 0,1% de los pacientes que recibían Myrbetric® 50 mg. La frecuencia de infecciones de las vías urinarias fue del 2,9% en pacientes que recibían Myrbetric® 50 mg. Ninguno de los pacientes que recibían Myrbetric® 50 mg tuvo que suspender el tratamiento con el medicamento a causa de infecciones de las vías urinarias. Una de las reacciones adversas graves fue la fibrilación auricular (0,2%).

Las reacciones adversas observadas durante el estudio controlado de 1 año (a largo plazo) con el fármaco activo (antimuscarínico) fueron similares en cuanto a tipo e intensidad a las reacciones adversas observadas en los tres estudios de fase 3 con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 12 semanas.

Lista tabulada de las reacciones adversas

En la tabla siguiente se indican las reacciones adversas observadas con Myrbetric® en los tres estudios de fase 3 con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 12 semanas.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la manera siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$). Las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente dentro de cada grupo de frecuencia.



Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Frecuentes	No frecuentes	Raras	Muy raras	De frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias	Infección vaginal Cistitis			
Trastornos psiquiátricos					Insomnio*
Trastornos oculares			Edema palpebral		
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Palpitaciones Fibrilación auricular			
Trastornos vasculares				Crisis hipertensiva*	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas* Estreñimiento* Diarrea*	Dispepsia Gastritis	Edema labial		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria Exantema Erupción macular Erupción papulosa Prurito	Vasculitis leucocitoclástica Púrpura Angioedema*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hinchazón de las articulaciones			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Prurito vulvovaginal			
Otras pruebas		Elevación de la presión arterial Elevación de GGT Elevación de AST Elevación de ALT			
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria*		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea* Mareos*				

*observada durante la experiencia posterior a la comercialización

Terapia combinada de Myrbetric® con solifenacina succinato

En tres estudios de seguridad y eficacia aleatorizados, doblemente enmascarados y con control activo de 12 semanas en pacientes con vejiga hiperactiva (estudios 5, 6 y 7), se evaluó la seguridad de la terapia combinada de Myrbetric® con solifenacina succinato en 6818 pacientes. Los estudios 5 y 6 también incluyeron un control con placebo. En los estudios combinados 5, 6 y 7, 997 pacientes recibieron terapia combinada de Myrbetric® 25 mg con solifenacina succinato 5 mg, y 1706 pacientes recibieron terapia combinada de Myrbetric® 50 mg con solifenacina succinato 5 mg. Los pacientes de estos estudios eran mayoritariamente de raza blanca (88%) y de sexo femenino (77%), y tenían una media de edad de 57 años (intervalo: 18 a 89 años).

También se evaluó la seguridad de la coadministración de Myrbetric® 50 mg y solifenacina succinato 5 mg en 1814 pacientes en un estudio aleatorizado de 52 semanas, con control activo y con doble enmascaramiento en pacientes con vejiga hiperactiva (estudio 8).

En los estudios 5, 6 y 7, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (mayor al 2% de los pacientes tratados con Myrbetric® y solifenacina succinato 5 mg en combinación, y mayor que el placebo y/o Myrbetric®, o el comparador solifenacina succinato a la misma dosis que en el tratamiento combinado) fueron sequedad de la

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



boca, infección de las vías urinarias, estreñimiento y taquicardia. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 0,2\%$) que dieron lugar a la suspensión en los estudios de coadministración fueron sequedad de la boca y retención urinaria. No se comunicaron reacciones adversas graves que afectaran a más de 2 pacientes.

En la tabla 6 se indican las reacciones adversas, derivadas de todos los eventos adversos notificados en los estudios 5, 6 y 7 en el 1% o más de los pacientes tratados con Myrbetric® 25 mg o 50 mg coadministrado con solifenacina succinato 5 mg y con una incidencia superior a la del placebo y el comparador de Myrbetric® o solifenacina succinato a la misma dosis que en la terapia combinada administrados una vez al día hasta por 12 semanas.

Tabla 6: Porcentajes de pacientes con reacciones adversas (derivadas de todos los eventos adversos) que superaron las tasas del placebo y del comparador (al mismo nivel de dosis) notificadas por el 1% o más de los pacientes tratados con la terapia combinada en los estudios 5, 6 y 7*

	Placebo (%)	MYRBETRIC® 25 mg (%)	MYRBETRIC® 50 mg (%)	Solifenacina succinato 5 mg (%)	MYRBETRIC® 25 mg + Solifenacina succinato 5 mg (%)	MYRBETRIC® 50 mg + Solifenacina succinato 5 mg† (%)
Cantidad de pacientes	510	500	500	1288	997	1706
Sequedad bucal	2,2	3,8	3,6	6,5	9,3	7,2
Infecciones de las vías urinarias†	5,3	4,0	4,2	3,6	7,0	4,0
Estreñimiento	1,2	1,2	2,8	2,4	4,2	3,9
Taquicardia	0,8	1,6	1,6	0,7	2,2	0,9
Dispepsia	0,6	0,4	0,2	0,7	1,1	1,3
Mareos	0,4	0,8	1,2	1,2	1,3	0,4
Visión borrosa	0,4	0,2	0,2	0,9	0,7	1,1
Artralgia	0,8	0,8	0,8	0,8	0,5	1,1

* Las reacciones adversas que surgieron en pacientes tratados con la coadministración de Myrbetric® y solifenacina succinato en el estudio 7, que incluyó un período de tratamiento inicial de 4 semanas con Myrbetric® 25 mg + solifenacina succinato 5 mg, están incluidas en las del grupo de Myrbetric® 50 mg + solifenacina succinato 5 mg.

† Incluye las IVU registradas durante el tratamiento.

En el estudio 8, las reacciones adversas más frecuentes (que afectaron a más del 2% de los pacientes tratados con la coadministración de Myrbetric® y solifenacina succinato y que superaron la tasa del comparador) fueron IVU, sequedad de la boca, estreñimiento y dolor de cabeza. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del estudio fueron estreñimiento (0,2%), retención urinaria (0,2%), vacilación urinaria (0,2%) y visión borrosa (0,2%).

En el estudio 8 se notificaron eventos adversos graves de neoplasia en el 0,7%, 0,3% y 0% de los pacientes que recibieron una coadministración de Myrbetric® 50 mg y solifenacina succinato 5 mg, Myrbetric® 50 mg en monoterapia y solifenacina succinato 5 mg en monoterapia, respectivamente. Las neoplasias notificadas por más de 1 paciente tratado con la coadministración de Myrbetric® 50 mg y solifenacina succinato 5 mg fueron, entre otras: carcinoma basocelular (n = 3), cáncer de mama (n = 2),



melanoma (n = 2) y carcinoma de células escamosas (n = 2). No se ha establecido una relación causal entre la coadministración de Myrbetric® y solifenacina succinato y estas neoplasias notificadas.

La tabla 7 contiene las reacciones adversas, derivadas de todos los eventos adversos notificados con una incidencia mayor que con el comparador y en el 2% o más de los pacientes tratados con Myrbetric® 50 mg coadministrado con solifenacina succinato 5 mg una vez al día hasta por 52 semanas en el estudio 8.

Tabla 7: Porcentajes de pacientes con reacciones adversas (derivadas de todos los eventos adversos) que superaron la tasa del comparador notificadas por el 2% o más de los pacientes tratados con la terapia combinada en el estudio 8

	Myrbetric® 50 mg (%)	Solifenacina succinato 5 mg (%)	Myrbetric® 50 mg + solifenacina succinato 5 mg (%)
Cantidad de pacientes	305	303	1206
Infecciones de las vías urinarias*	6,2	5,9	8,4
Sequedad bucal	3,9	5,9	6,1
Estreñimiento	1,0	2,3	3,3
Cefalea	1,6	1,7	2,9

* Incluye las IVU registradas durante el tratamiento.

Nuevas interacciones:

Efecto de Myrbetric® en los sustratos del CYP2D6

En voluntarios sanos, la capacidad de Myrbetric® para inhibir el CYP2D6 es moderada, y la actividad CYP2D6 se recupera en un plazo de 15 días después de la suspensión de Myrbetric®. La administración de múltiples dosis de Myrbetric® de LI una vez al día dio lugar a un aumento del 90% de la C_{máx} y a un aumento del 229% del ABC de una dosis única de metoprolol. La administración de múltiples dosis de Myrbetric® una vez al día dio lugar a un aumento del 79% de la C_{máx} y a un aumento del 241% del ABC de una dosis única de desipramina.

Se debe proceder con cautela al administrar Myrbetric® junto con medicamentos que tengan un margen terapéutico estrecho y que sufran un metabolismo considerable por el CYP2D6, como la tioridazina, antiarrítmicos de tipo 1C (p. ej., flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina, desipramina). También se recomienda proceder con cautela al administrar Myrbetric® junto con CYP2D6 en personas cuyas dosis se ajusten individualmente.

Se estudió el efecto sobre la farmacocinética de la digoxina y la tamsulosina coadministradas después de múltiples dosis de Myrbetric® y solifenacina succinato en combinación. La administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con solifenacina succinato 5 mg y Myrbetric® 50 mg aumentó el ABC_{tau} y la C_{máx} de la digoxina en alrededor del 10% y el 14%, respectivamente. La administración concomitante de 0,4 mg de tamsulosina con solifenacina succinato 5 mg y Myrbetric® 50 mg aumentó el ABC_{tau} y la C_{máx} de la tamsulosina en un 47,5% y 54,3%, respectivamente. Las



variaciones observadas en la farmacocinética de la tamsulosina concuerdan con la inhibición del citocromo P450 como se demostró por la coadministración de Myrbetric®

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto en lo referente a la indicación.

3.4.1.7 MOZOBIL

Expediente : 20056150
Radicado : 20191064260 / 20191216153
Fecha : 01/11/2019
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 20mg de Plerixafor

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mozobil, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), está indicado para movilizar células madre hematopoyéticas a sangre periférica, para su recolección y para su trasplante autólogo posterior en pacientes movilizadores pobres de células madre hematopoyéticas con linfoma No Hodgkin y mieloma múltiple

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Movilización de células tumorales en pacientes con leucemia. Con el propósito de movilizar células madre hematopoyéticas, Mozobil podría causar también la movilización de las células leucémicas y resultar en la contaminación subsiguiente del producto de la aféresis. Por lo tanto, Mozobil no ha sido concebido para la movilización y recolección de células madre hematopoyéticas en pacientes con leucemia.

Efectos hemáticos

Leucocitosis

La administración de Mozobil conjuntamente con G-CSF aumenta los leucocitos circulantes, así como también las poblaciones de células madre hematopoyéticas. Se debe vigilar el recuento de glóbulos blancos en sangre durante el uso de Mozobil. Se debe realizar una evaluación clínica al administrar Mozobil a pacientes cuyo recuento de neutrófilos en sangre periférica sea superior a 50,000 células/mcL.

Trombocitopenia

Se ha observado trombocitopenia en pacientes que reciben Mozobil. Se debe supervisar el recuento de plaquetas de todos los pacientes que reciben Mozobil y que luego se someten a aféresis.

Posible movilización de células tumorales

Cuando Mozobil se administra conjuntamente con G-CSF para la movilización de células madre hematopoyéticas, se puede producir la liberación de células tumorales desde la médula ósea que serían luego recolectadas en el producto de la aféresis leucocitaria. Todavía no se ha estudiado en detalle el efecto de la reinfusión potencial de células tumorales.

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



Esplenomegalia y posible ruptura esplénica

Se observó aumento del peso absoluto y relativo del bazo asociado a hematopoyesis extramedular después de la administración diaria prolongada (2 ó 4 semanas) de plerixafor por vía subcutánea en ratas que recibieron dosis aproximadamente 4 veces superiores a la dosis recomendada en humanos, ajustada según el área de superficie corporal. En los estudios clínicos no fue evaluado específicamente el efecto de Mozobil sobre el tamaño del bazo de los pacientes. Se debe evaluar la integridad del bazo de aquellos pacientes que reciben Mozobil conjuntamente con G-CSF y que informan dolor en el cuadrante abdominal superior izquierdo y/o dolor escapular o en los hombros.

Embarazo: embarazo categoría D

Mozobil puede causar daño fetal cuando es administrado en mujeres embarazadas. Plerixafor demostró ser teratogénico en animales. No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas utilizando Mozobil. A mujeres en edad reproductiva se les debe recomendar evitar el embarazo durante el tratamiento con Mozobil. Si esta droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente deberá ser informada acerca del riesgo potencial al feto.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009293 emitido mediante Acta No. 09 de 2019, numeral 3.4.1.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión IP-Inserto Mozobil solución inyectable 20 mg/mL CCDS V.7.0 LRC 24-Feb-2017 + CCDS V.8.0 LRC 09-Mar-2017 + CCDS V.9.0 LRC 17-Oct-2017. Fecha de revisión: Febrero 2019
- Información para prescribir Versión IP-Inserto Mozobil solución inyectable 20 mg/mL CCDS V.7.0 LRC 24-Feb-2017 + CCDS V.8.0 LRC 09-Mar-2017 + CCDS V.9.0 LRC 17-Oct-2017. Fecha de revisión: Febrero 2019

Nuevas indicaciones:

Adultos

Mozobil, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), está indicado para movilizar células madre hematopoyéticas a sangre periférica, para su recolección y para su trasplante autólogo posterior en pacientes adultos movilizadores pobres de células madre hematopoyéticas con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple.

Uso Pediátrico (niños entre 1 y menos de 18 años)

Mozobil está indicado en combinación con G-CSF para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a la sangre periférica para su recolección y posterior trasplante autólogo en niños con linfoma o tumores malignos sólidos y ya sea:

- bajo recuento de células madre circulantes en el día previsto de la recolección después de la movilización con G-CSF (con o sin quimioterapia), o
- aquellos pacientes que previamente no hayan logrado recolectar suficientes células madre hematopoyéticas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y modo de administración

Dosis y administración recomendada

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



Previo a su administración, los frascos ampolla debe ser inspeccionados visualmente para determinar la presencia de material particulado y decoloración. No deben ser utilizados si se observan partículas o si la solución se encuentra decolorada. Cada frasco ampolla de Mozobil está destinado exclusivamente para un uso único. Se debe desechar todo el resto del fármaco que no se haya usado en la inyección.

La dosis diaria recomendada de Mozobil por inyección subcutánea es:

Adultos

- 20 mg como dosis fija o 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes que pesan ≤ 83 kg [Véase Farmacocinética]
- 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes que pesan >83 kg

Pacientes pediátricos (niños entre 1 y menos de 18 años)

- 0.24 mg/kg de peso corporal.

Iniciar el tratamiento con Mozobil una vez que el paciente haya recibido una dosis diaria de G-CSF por 4 días. Administrar Mozobil aproximadamente 11 horas antes de iniciar la aféresis por un período de hasta 4 días consecutivos.

Utilice el peso corporal actual del paciente para calcular el volumen de Mozobil que va ser administrado. Cada frasco ampolla suministra 1,2 mL de una solución de 20 mg/mL y el volumen a administrar a los pacientes debe ser calculado mediante la siguiente ecuación:

$$0,012 \times \text{peso corporal actual del paciente (en kg)} = \text{volumen a administrar (en mL)}$$

En estudios clínicos, la dosis de Mozobil se ha calculado en base al peso corporal actual en pacientes cuyo peso era de hasta 175 % del peso corporal ideal. No se ha investigado la dosis ni el tratamiento con Mozobil en pacientes cuyo peso fuera de más del 175 % del peso corporal ideal.

Debido a que la exposición a plerixafor incrementa con el aumento de peso corporal, la dosis de plerixafor no debe exceder los 40 mg/día.

Medicamentos concomitantes recomendados

Administrar dosis diarias matutinas de 10 microgramos/kg de factor estimulante de colonias de granulocitos (por sus siglas en inglés, G-CSF) durante los 4 días previos a la primera administración vespertina de Mozobil y cada día antes de la aféresis.

Posología en insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (clearance de creatinina estimado (CLCR) ≤ 50 mL/min), reducir la dosis de Mozobil en un tercio a 0,16 mg/kg como se indica en la Tabla 7. Si CLCR es ≤ 50 mL/min la dosis no debe exceder 27mg/día, ya que la posología ajustada en mg/kg resulta en una exposición incrementada de plerixafor con el incremento del peso corporal. En pacientes con insuficiencia renal moderada y severa se puede predecir una exposición sistémica similar a la de los sujetos con función renal normal si la dosis es reducida en un tercio.



Tabla 7: Posología recomendada de plerixafor en pacientes con insuficiencia renal.

Clearance de creatinina estimado (mL/min)	Dosis
>50	0,24 mg/kg/ día (no exceder 40 mg/día diarios)
≤50	0,16 mg/kg/ día (no exceder 27 mg/día diarios)

La siguiente fórmula (Cockcroft-Gault) se puede usar para calcular el clearance de creatinina:

Hombres:

$$\text{Clearance de creatinina (mL/min)} = \frac{\text{peso (kg)} \times (140 - \text{edad en años})}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/dL)}}$$

Mujeres:

$$\text{Clearance de creatinina (mL/min)} = 0,85 \times \text{valor calculado para hombres}$$

No se cuenta con información suficiente para recomendar dosis para pacientes en hemodiálisis.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves son discutidas en la sección de Advertencias y Precauciones:

- Posible movilización de células tumorales en pacientes con leucemia
- Aumento de leucocitos circulantes y disminución del recuento de plaquetas.
- Posible esplenomegalia

Las reacciones adversas más comunes (≥ 10 %) informadas por pacientes que recibieron Mozobil conjuntamente con G-CSF sin tener en cuenta la causalidad y que fueron más frecuentes con Mozobil que en el grupo placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis fueron: diarrea, náusea, fatiga, reacciones en el sitio de inyección, cefaleas, artralgia, mareos y vómitos.

Los datos de seguridad correspondientes a Mozobil administrado conjuntamente con G-CSF se obtuvieron de dos estudios controlados con placebo y de 10 estudios no controlados en 543 pacientes. Los pacientes fueron tratados principalmente con dosis diarias de 0,24 mg/kg por vía subcutánea. La mediana de la exposición a Mozobil en estos estudios fue de 2 días (entre 1 a 7 días)

En dos estudios aleatorios en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, se trataron un total de 301 pacientes en el grupo de Mozobil y G-CSF y 292 pacientes en el grupo placebo y G-CSF. Los pacientes recibieron dosis matutinas diarias de G-CSF de 10 microgramos/kg durante los 4 días previos a la primera dosis de Mozobil, o placebo cada mañana antes de la aféresis. En la Tabla 8 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes que recibieron Mozobil, sin tomar en cuenta la causalidad, y que fueron más frecuentes con Mozobil que con placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis.

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variadas, los índices de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices observados en los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden ser diferentes de los observados en la práctica.

Tabla 8: reacciones adversas en ≥5% de los pacientes con linfomas no Hodgkin y mieloma múltiple que recibieron Mozobil™ y que fueron más frecuentes que en el grupo placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y aféresis.



	Porcentaje de pacientes (%)					
	Mozobil™ y G-CSF (n = 301)			Placebo y G-CSF (n = 292)		
	Todos los grados ^a	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	37	< 1	0	17	0	0
Náuseas	34	1	0	22	0	0
Vómitos	10	< 1	0	6	0	0
Flatulencia	7	0	0	3	0	0
Trastornos generales y estado del área de administración						
Reacciones en el sitio de inyección	34	0	0	10	0	0
Fatiga	27	0	0	25	0	0
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo						
Artralgia	13	0	0	12	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	22	<1	0	21	1	0
Mareos	11	0	0	6	0	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	7	0	0	5	0	0

^aLos grados se basan en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

En los estudios aleatorios, el 34% de los pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple tuvieron reacciones leves a moderadas en el sitio de inyección al administrar Mozobil en forma subcutánea. Estas incluyeron: eritema, hematoma, hemorragia, induración, inflamación, irritación, dolor, parestesia, prurito, sarpullido, hinchazón y urticaria.

Aproximadamente 30 minutos después de la administración de Mozobil se observaron reacciones sistémicas leves a moderadas en menos del 1% de los pacientes. Los eventos incluyeron 1 ó más de las siguientes reacciones: urticaria (n = 2), hinchazón periorbital (n = 2), disnea (n = 1) o hipoxia (n = 1). Los síntomas generalmente respondieron al tratamiento (por ejemplo: antihistamínicos, corticosteroides, hidratación o suplemento de oxígeno) o se resolvieron espontáneamente.

Después de la dosis subcutánea pueden ocurrir reacciones vasovagales, hipotensión ortostática y/o síncope. En estudios clínicos de Mozobil con sujetos normales y oncológicos, menos del 1% de los pacientes experimentaron reacciones vasovagales después de la administración subcutánea de Mozobil en dosis de 0,24 mg/kg. La mayoría de estos eventos ocurrieron durante 1 hora después de la administración de Mozobil. Debido al potencial de estas reacciones se deben tomar medidas apropiadas.

Otras reacciones adversas observadas en < 5% de los pacientes pero que se informaron como relacionadas a Mozobil durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis incluyeron: dolor abdominal, hiperhidrosis, distensión abdominal, sequedad en la boca, eritema, molestias estomacales, malestar, hipoestesia oral, estreñimiento, dispepsia y dolor osteomuscular.

Infarto de miocardio

En los estudios clínicos, 7 de los 679 pacientes oncológicos sufrieron infartos de miocardio después de la movilización de células madre hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Todos los acontecimientos se produjeron al menos 14 días después de la última administración de Mozobil. Además, en el programa de uso compasivo, dos pacientes oncológicos del sexo femenino sufrieron infarto de miocardio tras la movilización de células madres hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Una de estas reacciones se produjo 4 días después de la última administración de Mozobil. La falta de relación temporal en 8 de los 9 pacientes junto con el perfil de riesgo de los pacientes con infarto de miocardio, no sugiere que Mozobil produzca un riesgo independiente de infarto de miocardio en pacientes que también recibieron G-CSF.

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



Población pediátrica

Treinta pacientes fueron tratados con 0.24 mg/kg de Mozobil en un estudio abierto, multicéntrico, controlado [Véase Farmacodinamia].

En este estudio, 23 de 30 (76,7%) pacientes en el grupo de Mozobil y 10 de 15 (66,7%) pacientes en el grupo de control experimentaron eventos adversos.

Los eventos adversos más comunes (> 10% de los pacientes) en el grupo de Mozobil fueron anemia, disminución del recuento de plaquetas, rinitis, neutropenia febril, hipoalbuminemia, diarrea, vómitos y pirexia. Los eventos adversos más comunes (> 10% de los pacientes) en el grupo control fueron hipocalcemia, aumento de la alanina aminotransferasa, neutropenia febril, vómitos, disminución del recuento de plaquetas, fatiga, náuseas y anemia. Ningún paciente suspendió el tratamiento del estudio debido a eventos adversos. No se identificaron nuevas preocupaciones de seguridad en este estudio.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas informadas a partir de ensayos clínicos, se han notificado las siguientes reacciones adversas a partir de la experiencia mundial posterior a la comercialización con Mozobil. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: esplenomegalia y ruptura esplénica.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones anafilácticas, incluido el shock anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales y pesadillas (de la experiencia posterior a la comercialización y estudios de fase III).

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 3.4.1.4, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones:

Pacientes adultos

Mozobil está indicado, en combinación con un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma o mieloma múltiple cuyas células se movilizan con dificultad.

Pacientes pediátricos (de 1 a menos de 18 años)

Mozobil está indicado en combinación con G-CSF para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en niños con linfoma o tumores sólidos malignos, ya sea:

- **de forma preventiva, cuando se considera que el recuento de células madre circulantes en el día previsto de recogida, después de la movilización adecuada con G-**



CSF (con o sin quimioterapia), es insuficiente respecto al rendimiento deseado de células madre hematopoyéticas, o
- cuando no se logra recoger de forma previa suficientes células madre hematopoyéticas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y modo de administración

Dosis y administración recomendada

Previo a su administración, los frascos ampolla debe ser inspeccionados visualmente para determinar la presencia de material particulado y decoloración. No deben ser utilizados si se observan partículas o si la solución se encuentra decolorada. Cada frasco ampolla de Mozobil está destinado exclusivamente para un uso único. Se debe desechar todo el resto del fármaco que no se haya usado en la inyección.

La dosis diaria recomendada de Mozobil por inyección subcutánea es:

Adultos

- 20 mg como dosis fija o 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes que pesan ≤ 83 kg [Véase Farmacocinética]
- 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes que pesan >83 kg

Pacientes pediátricos (niños entre 1 y menos de 18 años)

- 0.24 mg/kg de peso corporal.

Iniciar el tratamiento con Mozobil una vez que el paciente haya recibido una dosis diaria de G-CSF por 4 días. Administrar Mozobil aproximadamente 11 horas antes de iniciar la aféresis por un período de hasta 4 días consecutivos.

Utilice el peso corporal actual del paciente para calcular el volumen de Mozobil que va ser administrado. Cada frasco ampolla suministra 1,2 mL de una solución de 20 mg/mL y el volumen a administrar a los pacientes debe ser calculado mediante la siguiente ecuación:

$0,012 \times \text{peso corporal actual del paciente (en kg)} = \text{volumen a administrar (en mL)}$

En estudios clínicos, la dosis de Mozobil se ha calculado en base al peso corporal actual en pacientes cuyo peso era de hasta 175 % del peso corporal ideal. No se ha investigado la dosis ni el tratamiento con Mozobil en pacientes cuyo peso fuera de más del 175 % del peso corporal ideal.

Debido a que la exposición a plerixafor incrementa con el aumento de peso corporal, la dosis de plerixafor no debe exceder los 40 mg/día.

Medicamentos concomitantes recomendados

Administrar dosis diarias matutinas de 10 microgramos/kg de factor estimulante de colonias de granulocitos (por sus siglas en inglés, G-CSF) durante los 4 días previos a la primera administración vespertina de Mozobil y cada día antes de la aféresis.

Posología en insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (clearance de creatinina estimado (CLCR) ≤ 50 mL/min), reducir la dosis de Mozobil en un tercio a 0,16 mg/kg como se indica en la Tabla 7. Si CLCR es ≤ 50 mL/min la dosis no debe exceder 27mg/día, ya que la posología ajustada en mg/kg resulta en una exposición



incrementada de plerixafor con el incremento del peso corporal. En pacientes con insuficiencia renal moderada y severa se puede predecir una exposición sistémica similar a la de los sujetos con función renal normal si la dosis es reducida en un tercio.

Tabla 7: Posología recomendada de plerixafor en pacientes con insuficiencia renal.

Clearance de creatinina estimado (mL/min)	Dosis
>50	0,24 mg/kg/ día (no exceder 40 mg/día diarios)
≤50	0,16 mg/kg/ día (no exceder 27 mg/día diarios)

La siguiente fórmula (Cockcroft-Gault) se puede usar para calcular el clearance de creatinina:

Hombres:

$$\text{Clearance de creatinina (mL/min)} = \frac{\text{peso (kg)} \times (140 - \text{edad en años})}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/dL)}}$$

Mujeres:

$$\text{Clearance de creatinina (mL/min)} = 0,85 \times \text{valor calculado para hombres}$$

No se cuenta con información suficiente para recomendar dosis para pacientes en hemodiálisis.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves son discutidas en la sección de Advertencias y Precauciones:

- Posible movilización de células tumorales en pacientes con leucemia
- Aumento de leucocitos circulantes y disminución del recuento de plaquetas.
- Posible esplenomegalia

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) informadas por pacientes que recibieron Mozobil conjuntamente con G-CSF sin tener en cuenta la causalidad y que fueron más frecuentes con Mozobil que en el grupo placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis fueron: diarrea, náusea, fatiga, reacciones en el sitio de inyección, cefaleas, artralgia, mareos y vómitos.

Los datos de seguridad correspondientes a Mozobil administrado conjuntamente con G-CSF se obtuvieron de dos estudios controlados con placebo y de 10 estudios no controlados en 543 pacientes. Los pacientes fueron tratados principalmente con dosis diarias de 0,24 mg/kg por vía subcutánea. La mediana de la exposición a Mozobil en estos estudios fue de 2 días (entre 1 a 7 días)

En dos estudios aleatorios en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, se trataron un total de 301 pacientes en el grupo de Mozobil y G-CSF y 292 pacientes en el grupo placebo y G-CSF. Los pacientes recibieron dosis matutinas diarias de G-CSF de 10 microgramos/kg durante los 4 días previos a la primera dosis de Mozobil, o placebo cada mañana antes de la aféresis. En la Tabla 8 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron Mozobil, sin tomar en cuenta la causalidad, y que fueron más frecuentes con Mozobil que con placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis.

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variadas, los índices de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices observados en los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden ser diferentes de los observados en la práctica.

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



Tabla 8: reacciones adversas en $\geq 5\%$ de los pacientes con linfomas no Hodgkin y mieloma múltiple que recibieron Mozobil™ y que fueron más frecuentes que en el grupo placebo durante la movilización de células madre hematopoyéticas y aféresis.

	Porcentaje de pacientes (%)					
	Mozobil™ y G-CSF (n = 301)			Placebo y G-CSF (n = 292)		
	Todos los grados ^a	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	37	< 1	0	17	0	0
Náuseas	34	1	0	22	0	0
Vómitos	10	< 1	0	6	0	0
Flatulencia	7	0	0	3	0	0
Trastornos generales y estado del área de administración						
Reacciones en el sitio de inyección	34	0	0	10	0	0
Fatiga	27	0	0	25	0	0
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo						
Artralgia	13	0	0	12	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	22	<1	0	21	1	0
Mareos	11	0	0	6	0	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	7	0	0	5	0	0

^aLos grados se basan en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

En los estudios aleatorios, el 34% de los pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple tuvieron reacciones leves a moderadas en el sitio de inyección al administrar Mozobil en forma subcutánea. Estas incluyeron: eritema, hematoma, hemorragia, induración, inflamación, irritación, dolor, parestesia, prurito, sarpullido, hinchazón y urticaria.

Aproximadamente 30 minutos después de la administración de Mozobil se observaron reacciones sistémicas leves a moderadas en menos del 1% de los pacientes. Los eventos incluyeron 1 ó más de las siguientes reacciones: urticaria (n = 2), hinchazón periorbital (n = 2), disnea (n = 1) o hipoxia (n = 1). Los síntomas generalmente respondieron al tratamiento (por ejemplo: antihistamínicos, corticosteroides, hidratación o suplemento de oxígeno) o se resolvieron espontáneamente.

Después de la dosis subcutánea pueden ocurrir reacciones vasovagales, hipotensión ortostática y/o síncope. En estudios clínicos de Mozobil con sujetos normales y oncológicos, menos del 1% de los pacientes experimentaron reacciones vasovagales después de la administración subcutánea de Mozobil en dosis de 0,24 mg/kg. La mayoría de estos eventos ocurrieron durante 1 hora después de la administración de Mozobil. Debido al potencial de estas reacciones se deben tomar medidas apropiadas.

Otras reacciones adversas observadas en < 5% de los pacientes pero que se informaron como relacionadas a Mozobil durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis incluyeron: dolor abdominal, hiperhidrosis, distensión abdominal, sequedad en la boca, eritema, molestias estomacales, malestar, hipoestesia oral, estreñimiento, dispepsia y dolor osteomuscular.

Infarto de miocardio

En los estudios clínicos, 7 de los 679 pacientes oncológicos sufrieron infartos de miocardio después de la movilización de células madre hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Todos los acontecimientos se produjeron al menos 14 días después de la última administración de Mozobil. Además, en el programa de uso compasivo, dos pacientes oncológicos del sexo femenino sufrieron infarto de miocardio tras la

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



movilización de células madres hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Una de estas reacciones se produjo 4 días después de la última administración de Mozobil. La falta de relación temporal en 8 de los 9 pacientes junto con el perfil de riesgo de los pacientes con infarto de miocardio, no sugiere que Mozobil produzca un riesgo independiente de infarto de miocardio en pacientes que también recibieron G-CSF.

Población pediátrica

Treinta pacientes fueron tratados con 0.24 mg/kg de Mozobil en un estudio abierto, multicéntrico, controlado.

En este estudio, 23 de 30 (76,7%) pacientes en el grupo de Mozobil y 10 de 15 (66,7%) pacientes en el grupo de control experimentaron eventos adversos.

Los eventos adversos más comunes (> 10% de los pacientes) en el grupo de Mozobil fueron anemia, disminución del recuento de plaquetas, rinitis, neutropenia febril, hipoalbuminemia, diarrea, vómitos y pirexia. Los eventos adversos más comunes (> 10% de los pacientes) en el grupo control fueron hipocalemia, aumento de la alanina aminotransferasa, neutropenia febril, vómitos, disminución del recuento de plaquetas, fatiga, náuseas y anemia. Ningún paciente suspendió el tratamiento del estudio debido a eventos adversos. No se identificaron nuevas preocupaciones de seguridad en este estudio.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas informadas a partir de ensayos clínicos, se han notificado las siguientes reacciones adversas a partir de la experiencia mundial posterior a la comercialización con Mozobil. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: esplenomegalia y ruptura esplénica.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones anafilácticas, incluido el shock anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales y pesadillas (de la experiencia posterior a la comercialización y estudios de fase III).

La Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto en lo referente a la indicación.

3.4.1.8 GAVISCON® DOBLE ACCION LIQUIDO, SUSPENSION ORAL CON SABOR A MENTA GAVISCON DOBLE ACCIÓN LIQUIDO SACHET SUSPENSIÓN ORAL CON SABOR A MENTA

Expediente : 20027038 / 20044923
Radicado : 20191059882 / 20191202474
20191059884 / 20191202901
Fecha : 16/10/2019
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A

Composición:

Cada 100mL contiene 5g de Alginato de sodio, 3,25g de Carbonato de calcio, 2,13g de Bicarbonato de sodio

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



Cada sachet de 10mL contiene 500mg de Alginato de sodio, 325mg de Carbonato de calcio y 213mg de Bicarbonato de sodio

Forma farmacéutica: Suspensión Oral (misma forma farmacéutica para ambos productos)

Indicaciones:

Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, indigestión, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Contraindicaciones:

Para el expediente 20027038

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, insuficiencia renal, desequilibrio electrolítico.

Para el expediente 20044923

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

El producto contiene sodio y calcio y por lo tanto se debe tener en cuenta algunas condiciones del consumidor.

Se pide recomendar un intervalo de 2 horas para la administración de otros medicamentos, teniendo en cuenta que la forma de actuar del producto es netamente mecánica, mediante la formación de una balsa de alginato, y esta recomendación pretende evitar que el efecto de gaviscon se pueda ver afectado por el impacto que puedan tener otros medicamentos en la formación y sostenibilidad de dicha balsa de alginato, cuya función es bloquear que el ácido del estómago se regrese al esófago, además de neutralizar el ácido del estómago.

Se recomienda advertir que los preservativos que contiene el producto también pueden causar reacciones alérgicas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009295 y Auto No. 2019009298 respectivamente, emitido mediante Acta No. 09 de 2019, numeral 3.4.1.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20191059882 / 20191059884

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de los síntomas del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, indigestión, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Nueva dosificación / grupo etario:

Adultos, niños mayores de 12 años: 10-20 mL después de comer y al acostarse.

Niños menores de 12 años: Administración solo bajo indicación médica.

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



Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en este grupo de edad.

Insuficiencia Hepática: No requiere modificaciones.

Insuficiencia Renal: Precaución si es necesaria una dieta altamente restringida en sal.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al alginato de sodio, al bicarbonato de sodio, al carbonato de calcio o cualquiera de los excipientes del producto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Este medicamento contiene 285.2 mg de sodio por 20 ml / 2 sobres / 2 comprimidos / 4 comprimidos, equivalente a 14.26% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

La dosis máxima diaria de este producto es equivalente a 57% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

Debe tenerse especialmente en cuenta para aquellos con una dieta baja en sal (por ejemplo, en algunos casos de insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal).

Calcio: Cada dosis máxima recomendada contiene 320 mg de carbonato de calcio. Se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos renales recurrentes que contienen calcio.

Mantenganse fuera del alcance de los niños. Si los síntomas no mejoran después de 7 días, consulte a su médico.

Contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden causar reacciones alérgicas.

Nuevas reacciones adversas:

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase Sistema Organo	Frecuencia	Eventos Adversos
Transtorno del sistema inmune.	Desconocido	Hipersensibilidad ¹
Respiratoria, torácica y trastornos mediastínicos	Desconocido	Efectos respiratorios como el broncoespasmo

¹ Las reacciones de hipersensibilidad incluyen reacciones anafilácticas y anafilactoides y urticaria.

Sobredosis: Es probable que los síntomas sean menores; algunas molestias abdominales, se pueden experimentar. En caso de sobredosis se debe administrar tratamiento sintomático.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta al concepto del Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de modificación de indicaciones, dosificación y ampliación de grupo etario, por cuanto no presenta estudios clínicos adecuados que soporten las modificaciones solicitadas; no está demostrado que sea un tratamiento de primera elección en la indicación solicitada, se trata de un medicamento alternativo.

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



Los estudios allegados para ampliar el grupo etario en menores de 12 años, son de limitada calidad metodológica y reducido número de pacientes.

Adicionalmente, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al alginato de sodio, al bicarbonato de sodio, al carbonato de calcio o cualquiera de los excipientes del producto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Este medicamento contiene 285.2 mg de sodio por 20 ml / 2 sobres / 2 comprimidos / 4 comprimidos, equivalente a 14.26% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

La dosis máxima diaria de este producto es equivalente a 57% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

Debe tenerse especialmente en cuenta para aquellos con una dieta baja en sal (por ejemplo, en algunos casos de insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal).

Calcio: Cada dosis máxima recomendada contiene 320 mg de carbonato de calcio. Se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos renales recurrentes que contienen calcio.

Manténganse fuera del alcance de los niños. Si los síntomas no mejoran después de 7 días, consulte a su médico.

Al igual que con otros antiácidos, el consumo de este producto puede enmascarar los síntomas de otras afecciones médicas más graves y subyacentes.

Contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías).

Nuevas reacciones adversas:

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase Sistema Órgano	Frecuencia	Eventos Adversos
Transtorno del sistema inmune.	Desconocido	Hipersensibilidad ¹
Respiratoria, torácica y trastornos mediastínicos	Desconocido	Efectos respiratorios como el broncoespasmo

¹ Las reacciones de hipersensibilidad incluyen reacciones anafilácticas y anafilactoides y urticaria.



Sobredosis: Es probable que los síntomas sean menores; algunas molestias abdominales, se pueden experimentar. En caso de sobredosis se debe administrar tratamiento sintomático.

3.4.1.9 UNIRS - HIDROXICLOROQUINA SULFATO

Radicado : 20191220921
Fecha : 08/11/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Hidroxicloroquina Sulfato, tabletas 200 mg y 400 mg por vía oral:

- Indicación: Tratamiento del lupus eritematoso sistémico en edad pediátrica.
Grupo etario: Menores de 18 años
Dosificación: Dosis que no exceda 5 mg/kg del peso corporal real

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (tratamiento del lupus eritematoso sistémico en edad pediátrica) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto la información aportada para soportar la indicación consiste en series de casos, uno de ellos presentado como una cohorte que incluyó 230 niños sin que haya una descripción detallada del seguimiento de estos niños ni un grupo control. Otros documentos de soporte consisten en la inclusión por consenso de expertos en guías de tratamiento. En la documentación allegada por el propio interesado, se recomienda la realización de estudios adicionales de eficacia y seguridad en la indicación solicitada. Además, la inclusión en guías de tratamiento se fundamenta en los estudios citados.

Al respecto, la Sala manifiesta que: Las series de caso no permiten establecer un balance beneficio/daño con un soporte sólido, pues existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

En este caso en particular, existen dudas sobre la seguridad especialmente oftalmológica de la hidroxicloroquina administrada en niños por tiempos prolongados.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. La Sala considera que, ante la ausencia de evidencia sólida, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos adecuados que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

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



Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

3.4.1.10 UNIRS - MICOFENOLATO DE MOFETILO

Radicado : 20191223351
Fecha : 13/11/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Micofenolato de mofetilo, tabletas de 500 mg por vía oral:

- Indicación: Uso en esclerodermia localizada en pediatría, refractaria a terapia convencional, o en casos de intolerancia a terapia convencional.
Grupo etario: Uso en pacientes pediátricos
Dosificación: 600-1200mg/m²/día

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (esclerodermia localizada en pediatría, refractaria a terapia convencional, o en casos de intolerancia a terapia convencional) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto la información aportada para soportar la indicación consiste en dos series de caso y la inclusión por consenso de expertos en guías de tratamiento. En la documentación allegada por el propio interesado, se recomienda la realización de estudios adicionales de eficacia y seguridad en la indicación solicitada. Además, la inclusión en guías de tratamiento se fundamenta en los estudios citados.

Al respecto, la Sala manifiesta que: Las series de caso no permiten establecer un balance beneficio/daño con un soporte sólido, pues existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. La Sala considera que, ante la ausencia de evidencia sólida, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos adecuados que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

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



3.4.1.11 UNIRS - RITUXIMAB

Radicado : 20191223355
Fecha : 13/11/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Rituximab, solución inyectable por vía intravenosa:

- Indicación: Uso en el manejo de pacientes adultos con síndrome antifosfolípido (SAF) refractaria a tratamiento convencional o en síndrome antifosfolípido catastrófico
Grupo etario: Adultos
Dosificación: 1 gr IV día 1 y 1gr IV día 15; 375 mg/m² de superficie corporal semanal por 4 semanas

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (manejo de pacientes adultos con síndrome antifosfolípido (SAF) refractaria a tratamiento convencional o en síndrome antifosfolípido catastrófico) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto la información allegada para soportar la indicación consiste en series de caso y la inclusión por consenso de expertos en una guía de tratamiento. En la documentación allegada por el propio interesado, se recomienda la realización de estudios adicionales de eficacia y seguridad en la indicación solicitada. Además, la inclusión en guías de tratamiento se fundamenta en los estudios citados.

Al respecto, la Sala manifiesta que: Las series de caso no permiten establecer un balance beneficio/daño con un soporte sólido, pues existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. La Sala considera que, ante la ausencia de evidencia sólida, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos adecuados que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

3.4.1.12 UNIRS - RITUXIMAB

Radicado : 20191223358
Fecha : 13/11/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Reumatología

Acta No. 01 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 evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Rituximab, solución inyectable por vía intravenosa:

- Indicación: Rituximab para pacientes adultos con esclerosis sistémica progresiva refractaria a terapia convencional.
Grupo etario: Adultos mayores a 18 años
Dosificación: 375 mg/m² cada semana por 4 semanas y repetir ciclo cada 6 meses
o 1 gramo día 0 y día 15 y repetir ciclo cada 6 meses.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el soporte presentado por el interesado para incluir la nueva indicación (para pacientes adultos con esclerosis sistémica progresiva refractaria a terapia convencional) en el Registro Sanitario, es insuficiente por cuanto la información allegada para soportar la indicación consiste en series de caso, un análisis de casos y controles anidado en una cohorte de EUSTAR, el seguimiento de una cohorte, un ensayo clínico de prueba de concepto con 14 pacientes. En la documentación allegada por el propio interesado, se recomienda la realización de estudios adicionales de eficacia y seguridad en la indicación solicitada. Además, la inclusión en guías de tratamiento se fundamenta en los estudios citados.

Al respecto, la Sala manifiesta que: la información allegada es insuficiente para establecer un balance beneficio/daño con un soporte sólido, pues existe incertidumbre significativa sobre los reales beneficios y los potenciales daños de la intervención. Lo que parece prudente es resolver las incertidumbres con un respaldo científico apropiado, así se evita generar esperanzas no fundamentadas en el conocimiento.

Es claro que incluso los expertos reconocen que no hay evidencia de buena calidad para soportar esta indicación, pues su inclusión en guías de tratamiento se basa en consenso de expertos que es el más bajo nivel de evidencia. La Sala considera que, ante la ausencia de evidencia sólida, lo más prudente es construirla con el rigor metodológico científico adecuado.

Parte del problema, es que cuando estas terapias se involucran oficialmente en los esquemas de tratamiento, se convierten en terapia estándar, disminuye el interés por profundizar el conocimiento en ellas y resulta siendo un obstáculo para la realización de estudios clínicos adecuados que intenten resolver las incertidumbres sobre su real eficacia y seguridad.

Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.

3.4.1.13 DOLEX CONTRA LOS SINTOMAS DE LA GRIPA

Expediente : 19906457
Radicado : 20191220263
Fecha : 08/11/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de Acetaminofén, 5 mg de Clorhidrato de Fenilefrina y 2 mg de Maleato de Clorfeniramina

Forma farmacéutica: Tableta

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



Indicaciones:

Tratamiento sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, afecciones cardíacas severas, hipertiroidismo, hipertensión. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Niños menores de 12 años.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 1.0 (Octubre de 2019) GDSV7.0
- Información para el Consumidor Versión 1.0 (Octubre de 2019) GDSV7.0

Nuevas indicaciones:

Fiebre, congestión nasal y sinusal, rinorrea, estornudos, picazón en nariz o garganta, tos debido a irritación leve de garganta, dolores y molestias leves, como dolor de: garganta, cabeza, muscular y sinusal.

Nueva dosificación / grupo etario:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis diaria recomendada o la frecuencia de administración.
- Se debe utilizar la dosis más baja para lograr la eficacia por el menor tiempo posible.
- Adultos (Incluyendo Adulto mayor) y niños de 12 años en adelante:
 - 1 tableta cada 4-6 horas, según sea requerido, hasta máximo de 6 tabletas al día.
 - Si los síntomas persisten o no mejoran, puede recomendar hasta 2 tabletas por dosis, sin exceder 6 tabletas al día.
- Intervalo mínimo entre dosis: 4 horas.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda, excepto que indicación médica.
- No use para fiebre más de tres días y para dolor más de cinco días, sin previa consulta médica.

Sobredosis:

El manejo debe ser de acuerdo con las recomendaciones clínicas de los centros nacionales de Toxicología, cuando estén disponibles.

La experiencia después de una sobredosis con Acetaminofén indica que los signos clínicos de lesión hepática ocurren generalmente después de 24 a 48 horas y han alcanzado su punto máximo después de 4 a 6 días. La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte. Se ha observado pancreatitis aguda, generalmente con disfunción y toxicidad hepática. Se requiere tratamiento médico inmediato incluso si no hay síntomas de sobredosificación. Si se confirma o sospecha una sobredosis, busque asesoramiento inmediato en la Línea Nacional de Toxicología (Línea Gratuita: 018000916012 - Número Fijo: 2886012 - Atención: 24 horas. Servicio de atención y asesoría, dirigida a: La comunidad en general o profesionales médicos. Página web:

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



<https://www.minsalud.gov.co/salud/PServicios/Paginas/linea-nacional-de-toxicologia.aspx>) y remita al paciente al Centro Médico de Emergencia más cercano para recibir manejo y tratamiento experto. Esto debería suceder incluso en pacientes sin síntomas o signos de sobredosis debido al riesgo de daño hepático tardío.

Cuando no haya un Centro de información toxicológico, remita al paciente al Centro médico de emergencias más cercano para recibir manejo y tratamiento experto. Administración de N-acetilcisteína o Metionina puede ser requerida.

La sobredosificación con Fenilefrina puede generar efectos similares a las reacciones adversas listadas. Síntomas adicionales pueden incluir irritabilidad, agitación, hipertensión, y posible bradicardia refleja. En casos graves puede haber confusión, alucinaciones, convulsiones y arritmias. En caso de presentarse hipertensión severa, puede ser necesario el tratamiento con medicamentos alfa bloqueadores como fentolamina.

La sobredosificación con Clorfeniramina puede generar efectos similares a las reacciones adversas listadas. Síntomas adicionales pueden incluir, psicosis tóxica, convulsiones, apnea, reacciones distónicas, colapso cardiovascular y arritmias. El tratamiento requiere manejo sintomático y de soporte.

Nuevas contraindicaciones:

Este producto está contraindicado en pacientes:

- Con historial previo de hipersensibilidad al Acetaminofén, Fenilefrina, Clorfeniramina, o a cualquier de sus excipientes.
- Que están tomando o ha tomado medicamentos Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO) durante las dos últimas semanas.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con estos productos puede conducir a una sobredosis. La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática que puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Pacientes diagnosticados con insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min) y/o insuficiencia hepática deben consultar a un médico antes de tomar este medicamento. Las restricciones relacionadas con el uso de este producto en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática son principalmente una consecuencia del contenido de Acetaminofén y Clorfeniramina del producto.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con disminución en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, que son consumidores crónicos o pesados de alcohol o que tienen sepsis.
- Se debe evitar el uso concomitante con otros medicamentos para la gripa y la tos, descongestionantes y otros antihistamínicos.
- La Clorfeniramina puede incrementar los efectos del alcohol y por tanto su uso concurrente debe ser evitado.
- Considere el perfil de riesgo/beneficio antes de usar este producto en pacientes con las siguientes condiciones: Insuficiencia renal, estados de depleción de Glutatión (ya que el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica), hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertiroidismo, presión intraocular aumentada

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



(incluido glaucoma), feocromocitoma, hipertrofia de la próstata, enfermedad vascular oclusiva (ej., Fenómeno de Raynaud), epilepsia, bronquitis, bronquiectasia y asma bronquial.

- Use este producto con precaución en pacientes que toman los siguientes medicamentos: betabloqueadores u otros antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos, digoxina y glicósidos cardíacos, alcaloides tipo ergotamina, otros simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito y medicamentos similares a las anfetaminas), medicamentos que causan sedación como los ansiolíticos e hipnóticos, ya que pueden causar un aumento de los efectos sedantes.
- Los niños y los adultos mayores son más propensos a experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (ej. aumento de energía, inquietud, nerviosismo). Evite el uso en adultos mayores con confusión.
- No use para fiebre más de tres días y para dolor más de cinco días, sin previa consulta médica.
- Manténgase el producto fuera de la vista y el alcance de los niños.

Uso en embarazo y lactancia:

- No existe suficiente información sobre el uso del producto en mujeres embarazadas. Evite el uso del producto durante el embarazo, a menos que los beneficios para la mujer embarazada superen los riesgos para el feto. Si se usa, se debe considerar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento. Al igual que con el uso de cualquier medicamento durante el embarazo, las mujeres embarazadas deben buscar consejo médico antes de tomar Acetaminofén.
- Hay datos limitados sobre el uso de Fenilefrina en mujeres embarazadas.
- No hay datos suficientes sobre el uso de Clorfenamina en mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.
- Este producto no debe usarse durante la lactancia a menos que los beneficios para la madre superen los riesgos para el bebé. Si se usa, se debe considerar la dosis efectiva más baja y la duración más corta del tratamiento.
- El Acetaminofén se excreta en la leche materna, pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas.
- La Fenilefrina puede excretarse en la leche materna.
- La Clorfenamina puede inhibir la lactancia y puede secretarse en la leche materna.

Capacidad para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas.

En algunos pacientes, el producto puede causar somnolencia, mareos, visión borrosa y alteración psicomotora; por lo cual se puede afectar seriamente la habilidad para manejar vehículos y maquinaria pesada.

Nuevas reacciones adversas:

Acetaminofén: Trombocitopenia, anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo entre otras, Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven Johnson, angioedema y erupciones en la piel. Broncoespasmo en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico y otros AINEs. Disfunción hepática.

Fenilefrina: Nerviosismo, dolor de cabeza, mareos, insomnio, aumento de la presión arterial, vómito, náuseas. Hipersensibilidad, dermatitis alérgica, urticaria. Glaucoma agudo de ángulo cerrado, midriasis, taquicardia, palpitaciones. Erupción cutánea, retención urinaria, disuria. Esto es más probable que ocurra en aquellos con obstrucción de la vejiga, tales como hipertrofia prostática.

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



Clorfeniramina: Reacciones anafilácticas, angioedema, reacciones alérgicas, anorexia, confusión, agitación, irritabilidad, pesadillas, agitación paradójica (Ej. Aumento de energía, inquietud, nerviosismo). Sedación, somnolencia. Alteración de la atención, coordinación anormal, mareo, dolor de cabeza, visión borrosa. Hipotensión, espesamiento de las secreciones bronquiales, náuseas, boca seca, vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia. Dermatitis exfoliativa, erupción cutánea, urticaria, fotosensibilidad. Espasmos musculares, debilidad muscular. Retención urinaria, fatiga, opresión en el pecho.

*Los niños y los adultos mayores son más susceptibles a los efectos neurológicos anticolinérgicos y agitación paradójica.

Nuevas interacciones:

Las interacciones farmacológicas potencialmente significativas clínicamente se enumeran a continuación:

- El uso regular diario y prolongado de productos que contienen Acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.
- El uso de aminas simpaticomiméticas como la Fenilefrina e IMAO puede producir eventos hipertensivos.
- Los efectos anticolinérgicos de la Clorfeniramina se intensifican por los IMAO.
- El uso concomitante de la Fenilefrina con otras aminas simpaticomiméticas incrementa el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares.
- La Fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos betabloqueadores y antihipertensivos, por lo que puede incrementar el riesgo de hipertensión y efectos secundarios cardiovasculares.
- Los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares de la Fenilefrina.
- El uso concomitante de Fenilefrina con digoxina o glucósidos cardíacos puede incrementar el riesgo de arritmias o infarto miocárdico.
- El uso concomitante de la Fenilefrina con alcaloides tipo ergotamina puede causar incremento del riesgo de ergotismo.
- El uso concomitante de Clorfeniramina con hipnóticos o ansiolíticos puede potenciar la somnolencia. Podría tener un efecto similar con el consumo concomitante de alcohol.
- La Clorfeniramina inhibe el metabolismo de la fenitoína y por tanto puede inducir a toxicidad por fenitoína.
- El consumo de alcohol etílico puede potenciar la toxicidad de acetaminofén, por posible inducción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

Alivio de síntomas del resfriado común, tales como fiebre, congestión nasal y sinusal, rinorrea, estornudos, picazón en nariz o garganta, tos debido a irritación leve de



garganta, dolores y molestias leves, como dolor de: garganta, cabeza, muscular y sinusal.

Nueva dosificación / grupo etario:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis diaria recomendada o la frecuencia de administración.
- Se debe utilizar la dosis más baja para lograr la eficacia por el menor tiempo posible.
- Adultos (Incluyendo Adulto mayor) y niños de 12 años en adelante:
 - 1 tableta cada 4-6 horas, según sea requerido, hasta máximo de 6 tabletas al día.
- Intervalo mínimo entre dosis: 4 horas.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda, excepto que indicación médica.
- No use para fiebre más de tres días y para dolor más de cinco días, sin previa consulta médica.

Sobredosis:

El manejo debe ser de acuerdo con las recomendaciones clínicas de los centros nacionales de Toxicología, cuando estén disponibles.

La experiencia después de una sobredosis con Acetaminofén indica que los signos clínicos de lesión hepática ocurren generalmente después de 24 a 48 horas y han alcanzado su punto máximo después de 4 a 6 días. La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte. Se ha observado pancreatitis aguda, generalmente con disfunción y toxicidad hepática. Se requiere tratamiento médico inmediato incluso si no hay síntomas de sobredosificación. Si se confirma o sospecha una sobredosis, busque asesoramiento inmediato en la Línea Nacional de Toxicología (Línea Gratuita: 018000916012 - Número Fijo: 2886012 - Atención: 24 horas. Servicio de atención y asesoría, dirigida a: La comunidad en general o profesionales médicos. Página web: <https://www.minsalud.gov.co/salud/PServicios/Paginas/linea-nacional-de-toxicologia.aspx>) y remita al paciente al Centro Médico de Emergencia más cercano para recibir manejo y tratamiento experto. Esto debería suceder incluso en pacientes sin síntomas o signos de sobredosis debido al riesgo de daño hepático tardío.

Cuando no haya un Centro de información toxicológico, remita al paciente al Centro médico de emergencias más cercano para recibir manejo y tratamiento experto. Administración de N-acetilcisteína o Metionina puede ser requerida.

La sobredosificación con Fenilefrina puede generar efectos similares a las reacciones adversas listadas. Síntomas adicionales pueden incluir irritabilidad, agitación, hipertensión, y posible bradicardia refleja. En casos graves puede haber confusión, alucinaciones, convulsiones y arritmias. En caso de presentarse hipertensión severa, puede ser necesario el tratamiento con medicamentos alfa bloqueadores como fentolamina.

La sobredosificación con Clorfeniramina puede generar efectos similares a las reacciones adversas listadas. Síntomas adicionales pueden incluir, psicosis tóxica, convulsiones, apnea, reacciones distónicas, colapso cardiovascular y arritmias. El tratamiento requiere manejo sintomático y de soporte.

Nuevas contraindicaciones:

Este producto está contraindicado en pacientes:

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



- Con historial previo de hipersensibilidad al Acetaminofén, Fenilefrina, Clorfeniramina, o a cualquier de sus excipientes.
- Que están tomando o ha tomado medicamentos Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO) durante las dos últimas semanas, como por ejemplo fenelzina, furazolidona, etc.

Nuevas reacciones adversas:

Acetaminofén: Trombocitopenia, anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo entre otras, Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven Johnson, angioedema y erupciones en la piel. Broncoespasmo en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico y otros AINEs. Disfunción hepática.

Fenilefrina: Nerviosismo, dolor de cabeza, mareos, insomnio, aumento de la presión arterial, vómito, náuseas. Hipersensibilidad, dermatitis alérgica, urticaria. Glaucoma agudo de ángulo cerrado, midriasis, taquicardia, palpitaciones. Erupción cutánea, retención urinaria, disuria. Esto es más probable que ocurra en aquellos con obstrucción de la vejiga, tales como hipertrofia prostática.

Clorfeniramina: Reacciones anafilácticas, angioedema, reacciones alérgicas, anorexia, confusión, agitación, irritabilidad, pesadillas, agitación paradójica (Ej. Aumento de energía, inquietud, nerviosismo). Sedación, somnolencia. Alteración de la atención, coordinación anormal, mareo, dolor de cabeza, visión borrosa. Hipotensión, espesamiento de las secreciones bronquiales, náuseas, boca seca, vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia. Dermatitis exfoliativa, erupción cutánea, urticaria, fotosensibilidad. Espasmos musculares, debilidad muscular. Retención urinaria, fatiga, opresión en el pecho.

***Los niños y los adultos mayores son más susceptibles a los efectos neurológicos anticolinérgicos y agitación paradójica.**

Nuevas interacciones:

Las interacciones farmacológicas potencialmente significativas clínicamente se enumeran a continuación:

- El uso regular diario y prolongado de productos que contienen Acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.
- El uso de aminas simpaticomiméticas como la Fenilefrina e IMAO puede producir eventos hipertensivos.
- Los efectos anticolinérgicos de la Clorfeniramina se intensifican por los IMAO.
- El uso concomitante de la Fenilefrina con otras aminas simpaticomiméticas incrementa el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares.
- La Fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos betabloqueadores y antihipertensivos, por lo que puede incrementar el riesgo de hipertensión y efectos secundarios cardiovasculares.
- Los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares de la Fenilefrina.
- El uso concomitante de Fenilefrina con digoxina o glucósidos cardíacos puede incrementar el riesgo de arritmias o infarto miocárdico.
- El uso concomitante de la Fenilefrina con alcaloides tipo ergotamina puede causar incremento del riesgo de ergotismo.



- El uso concomitante de Clorfeniramina con hipnóticos o ansiolíticos puede potenciar la somnolencia. Podría tener un efecto similar con el consumo concomitante de alcohol.
- La Clorfeniramina inhibe el metabolismo de la fenitoína y por tanto puede inducir a toxicidad por fenitoína.
- El consumo de alcohol etílico puede potenciar la toxicidad de acetaminofén, por posible inducción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.

En cuanto a las precauciones y advertencias, el interesado debe conservar las asociadas con clorfeniramina y fenilefrina, es decir, somnolencia, potenciación de efectos del alcohol, mayor riesgo de lesión hepática.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir e información para el consumidor en cuanto al texto de indicaciones y contraindicaciones, precauciones y advertencias señaladas en el presente concepto.

3.4.1.14 CIPRO® 500 mg COMPRIMIDOS CIPRO® 750 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 30435 / 48831
Radicado : 20191220048 / 20191220957
Fecha : 08/11/2019
Interesado : Bayer S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Ciprofloxacino clorhidrato monohidrato equivalente a 500mg de Ciprofloxacino base

Cada tableta recubierta contiene Ciprofloxacino clorhidrato monohidrato equivalente a 750mg de Ciprofloxacino base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Para el expediente 30435

Medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles al ciprofloxacino y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

Para el expediente 48831

Medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles a la ciprofloxacina y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea. Alternativo en procesos infecciosos de la fibrosis quística en pacientes pediátricos

Contraindicaciones:

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



Hipersensibilidad al ciprofloxacino, embarazo, lactancia y niños. Adminístrese con precaución a pacientes con trastornos cerebrales. Evítese la administración concomitante con antiácidos o teofilina.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 19 de fecha 10-MAYO-2019
- Información para prescribir versión CCDS 19 de fecha 10-MAYO-2019

Nuevas indicaciones:

Infecciones no complicadas y complicadas de patógenos sensibles al Ciprofloxacino.

- Infecciones de las vías respiratorias:
- El Ciprofloxacino se puede considerar como un tratamiento recomendable para las neumonías producidas por *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* spp. y estafilococos.
- Infecciones del oído medio (otitis media) y de los senos paranasales (sinusitis), sobre todo si son provocadas por gérmenes gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa*, o por estafilococos.
- Infecciones de los ojos
- Infecciones de los riñones y/o las vías urinarias eferentes
- Infecciones de los órganos genitales, como anexitis, gonorrea y prostatitis
- Infecciones de la cavidad abdominal (por ejemplo, infecciones del tracto digestivo o de las vías biliares, peritonitis)
- Infecciones de la piel y los tejidos blandos
- Infecciones de los huesos y las articulaciones
- Sepsis
- Infecciones o riesgo inminente de infección (profilaxis) en pacientes con el sistema inmunológico debilitado (por ejemplo, pacientes tratados con inmunosupresores o pacientes con neutropenia)
- Descontaminación intestinal selectiva de pacientes inmunodeprimidos
- Profilaxis de infecciones invasivas causadas por *Neisseria meningitidis*.

Debe tenerse en cuenta la pauta oficial disponible con respecto al uso apropiado de agentes antibacterianos.

Niños

El Ciprofloxacino se puede usar en niños para el tratamiento de segunda o tercera línea de infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis causadas por *Escherichia coli* (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 1 a 17 años), así como el tratamiento de

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



exacerbaciones pulmonares agudas de fibrosis quística asociadas a *Pseudomonas aeruginosa* (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 5 a 17 años).

El tratamiento solo debe iniciarse después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, dados los posibles eventos adversos relacionados con las articulaciones y/o los tejidos circundantes.

Se han efectuado estudios clínicos con niños en las indicaciones enumeradas anteriormente. La experiencia clínica con otras indicaciones es limitada.

Carbunco por inhalación (posterior a la exposición) en adultos y niños

Para reducir la incidencia o la progresión de la enfermedad después de la exposición a *Bacillus anthracis* en aerosol.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

Forma de administración

Para uso oral.

Los comprimidos recubiertos de Ciprofloxacino se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido.

Los comprimidos recubiertos de Ciprofloxacino y la suspensión oral de Ciprofloxacino se pueden tomar independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, los comprimidos recubiertos de Ciprofloxacino o la suspensión oral de Ciprofloxacino no se deben tomar junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Si el paciente no puede tomar comprimidos recubiertos de Ciprofloxacino o suspensión oral de Ciprofloxacino debido a la gravedad de la enfermedad o a otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de ciprofloxacino. Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento

Adultos

- 1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea y cistitis
- hasta 7 días para infecciones de los riñones, las vías urinarias y la cavidad abdominal
- durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas
- un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis
- y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por *Chlamydia* spp. también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

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



Niños y adolescentes

- Fibrosis quística

En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por Pseudomonas aeruginosa en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

- Infecciones de las vías urinarias y pielonefritis complicadas

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o pielonefritis por Escherichia coli, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Posología

A menos que se indique otra cosa, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Adultos Tabla 1: Dosis diarias recomendadas de Ciprofloxacino oral en adultos

Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Ciprofloxacino
Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)		2 x 500 mg a 2 x 750 mg
Infecciones de las vías urinarias	Aguda, no complicada	2 x 250 mg a 2 x 500 mg
	Cistitis en mujeres (antes de la menopausia)	Dosis única de 500 mg
	Complicada	2 x 500 mg a 2 x 750 mg
Infecciones genitales	Gonorrea no complicada (incluye lugares de infección fuera del área genital)	Dosis única de 500 mg
	Anexitis, prostatitis, epididimo-orquitis	2 x 500 mg a 2 x 750 mg

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



Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Ciprofloxacino
Diarrea		2 x 500 mg
Otras infecciones (consultar las indicaciones)		2 x 500 mg
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales; sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>	Infecciones recurrentes en la fibrosis quística	2 x 750 mg
	Infecciones de los huesos y las articulaciones	
	Septicemia	
	Peritonitis	
Profilaxis de infecciones invasivas causadas por <i>Neisseria meningitidis</i>		Dosis única de 500 mg

Niños y adolescentes

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas de Ciprofloxacino oral en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para Ciprofloxacino oral
Infecciones en casos de fibrosis quística	2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg por dosis) Consultar también las tablas 2.1.A y 2.1.B a continuación
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	2 x 10 mg/kg de peso corporal a 2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg por dosis) Consultar también las tablas 2.2.A y 2.2.B a continuación

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se deberá tomar tan pronto el paciente lo recuerde y, posteriormente, se deberá continuar con el tratamiento según las indicaciones. No se deberá tomar una dosis doble para compensar por una dosis omitida.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Para ver la posología recomendada, consultar la Tabla 2.

Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de la enfermedad y la depuración de la creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Adultos

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



Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

Depuración de creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina sérica [mg/100 mL]	Dosis oral diaria total de ciprofloxacino
30 a 60	1.4 a 1.9	máxima de 1000 mg
inferior a 30	≥ 2.0	máxima de 500 mg

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- En pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina de entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 1000 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 500 mg en los días de diálisis después de la sesión de diálisis

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

La dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 500 mg (1 comprimido recubierto de 500 mg de Ciprofloxacino o 2 comprimidos recubiertos de 250 mg de Ciprofloxacino).

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática no se requieren ajustes de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- En pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina de entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 1000 mg.
- En los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 500 mg.

Niños

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia renal y/o hepática

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras fluoroquinolonas, o a cualquiera de los excipientes.

Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Infecciones graves y/o infecciones causadas por bacterias grampositivas o anaeróbicas
Para el tratamiento de infecciones graves, infecciones estafilocócicas e infecciones relacionadas con bacterias anaeróbicas, debe usarse Ciprofloxacino en combinación con un agente antibacteriano adecuado.

Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*

Ciprofloxacino no se recomienda para el tratamiento de infecciones neumocócicas debido a su eficacia limitada contra *Streptococcus pneumoniae*.



Infecciones del aparato genital

Las infecciones del aparato genital puede ser causadas por cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas. En caso de infecciones genitales presuntas o corroboradas por *Neisseria gonorrhoeae*, es particularmente importante obtener información local sobre la prevalencia de resistencia al ciprofloxacino y confirmar la susceptibilidad mediante pruebas de laboratorio.

Trastornos cardíacos

Ciprofloxacino está asociado con casos de prolongación del intervalo QT (consultar “*Eventos adversos*”). Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, aquellas pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Ciprofloxacino con medicamentos concomitantes que pudieran prolongar el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de torsades de pointes (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipopotasemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce una artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el ciprofloxacino entre pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento. No se ha investigado el uso del ciprofloxacino en indicaciones distintas a la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística causada por infecciones de *Pseudomonas aeruginosa* (niños de 5 a 17 años), infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis por *Escherichia coli* (niños de 1 a 17 años) y carbunco por inhalación (posterior a la exposición). En otras indicaciones, la experiencia clínica es limitada.

Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato al médico. En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar a choque potencialmente mortal, en algunos casos, después de la primera administración. En estos casos debe suspenderse el uso de Ciprofloxacino y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Ciprofloxacino e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esa situación.

Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Ciprofloxacino. En caso de presentarse signos o síntomas de hepatopatía (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal), debe interrumpirse el tratamiento.

A veces se observa un aumento pasajero de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina o



una ictericia colestásica, sobre todo entre pacientes con daño hepático previo tratados con Ciprofloxacino.

Miastenia gravis

Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendones

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso de Ciprofloxacino, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos.

Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada se deberá mantener en reposo, se deberá evitar cualquier ejercicio extenuante inadecuado, se deberá consultar a un médico y se deberá suspender el tratamiento antibiótico. Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

Convulsiones

Se sabe que Ciprofloxacino, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Ciprofloxacino solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, deberá interrumpirse la administración de Ciprofloxacino.

Reacciones psiquiátricas

Es posible que ocurran reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Ciprofloxacino. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. En caso que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de Ciprofloxacino e implementar medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Ciprofloxacino, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensorimotora que provocaron parestesias, hipoestusias, disestesias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Ciprofloxacino que informen a su médico antes de continuar el tratamiento en caso de síntomas de neuropatía, como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.

Piel y extremidades

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Ciprofloxacino deben evitar la exposición directa y excesiva a la luz solar o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).



Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, tizanidina, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina). La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado trastornos en la glicemia, incluyendo la hipoglicemia como la hiperglicemia con Ciprofloxacino. En pacientes tratados con Ciprofloxacino, la disglucemia ocurrió predominante en pacientes diabéticos de edad avanzada con tratamiento concomitante con hipoglicemiantes orales (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda vigilar cuidadosamente la glicemia en pacientes diabéticos

Interacción con los análisis

El ciprofloxacino en concentraciones *in vitro* puede interferir con las pruebas de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados de falso negativo en las muestras de pacientes en tratamiento con Ciprofloxacino.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con ciprofloxacino (por vía oral y parenteral) y clasificadas según las categorías de frecuencia del CIOMS III, se enumeran a continuación (en total, n = 51621).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM informadas con Ciprofloxacino se resumen en la tabla que sigue. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las frecuencias se definen como:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$),
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
- infrecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
- muy infrecuentes ($< 1/10,000$).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para las que no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran en “No conocida”.

Tabla 4: Tabla de RAM

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocida
Infecciones e infestaciones		Superinfecciones micóticas	Colitis asociada con antibióticos (muy infrecuente, con posible desenlace mortal)		



Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Pancitopenia (potencialmente mortal) Mielodepresión (potencialmente mortal)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica Edema alérgico/angioedema	Reacción anafiláctica Choque anafiláctico (potencialmente mortal) Reacción afín a la enfermedad del suero	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hiper glucemia Hipoglucemia		
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotora/agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Pesadillas Depresión (que podría culminar en conducta autolesiva, como ideas/pensamientos suicidas e intento de suicidio consumado) Alucinaciones	Reacciones psicóticas (que podrían culminar en conducta autolesiva, como ideas/pensamientos suicidas e intento de suicidio o suicidio consumado)	

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



Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocida
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareos Trastornos del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipoestesia Temblores Convulsiones (incluido el estado epiléptico) Vértigo	Migraña Alteraciones de la coordinación Trastornos del olfato Hiperestesia Hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral)	Neuropatía periférica y polineuropatía
Trastornos oculares			Alteraciones visuales	Distorsiones visuales de los colores	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Hipoacusia	Deterioro auditivo	
Trastornos cardíacos			Taquicardia		Prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, torsades de pointes*
Trastornos vasculares			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Disnea (incluye el trastorno asmático)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Flatulencia		Pancreatitis	

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



Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocida
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Insuficiencia hepática Ictericia Hepatitis (no infecciosa)	Necrosis hepática (en casos muy infrecuentes progresa a insuficiencia hepática potencialmente mortal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad Formación de ampollas	Petequias Eritema multiforme Eritema nudoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente mortal) Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Artralgia	Mialgia Artritis Aumento de tono muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Ruptura tendinosa (sobre todo del tendón de Aquiles) Exacerbación de los síntomas de miastenia gravis	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal	Falla renal Hematuria Cristaluria Nefritis tubulointersticial		

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



Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocida
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Dolor inespecífico Sensación de malestar Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)	Alteración de la marcha	
Investigaciones		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Nivel anómalo de protrombina Aumento de la amilasa		Aumento de la razón internacional normalizada (RIN) (en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K)

* Se informó de estos eventos durante el periodo posterior a la comercialización y se observaron mayormente entre los pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT (consultar "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

En casos aislados, algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden ser prolongadas (> 30 días) e incapacitantes, tales como tendinitis, ruptura tendinosa, trastornos musculoesqueléticos y otras reacciones que afectan al sistema nervioso, incluidos los trastornos psiquiátricos y una alteración de los sentidos.

Los siguientes eventos adversos tienen mayor categoría de frecuencia en los subgrupos de pacientes que recibieron tratamiento por vía intravenosa o secuencial (de vía intravenosa a vía oral):

Frecuentes	vómitos, aumento pasajero de las transaminasas, erupción cutánea
Poco frecuentes	Trombocitopenia, trombocitemia, confusión y desorientación, alucinaciones, parestesia y disestesia, convulsiones, vértigo, alteraciones visuales, hipoacusia, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia hepática pasajera, ictericia, insuficiencia renal, edema
Infrecuentes	Pancitopenia, mielodepresión, choque anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del olfato, deterioro auditivo, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, rotura tendinosa

< Se utiliza el término preferido del MedDRA para describir una cierta reacción y sus sinónimos y padecimientos relacionados. La representación de las RAM se basan en la versión 14.0 del MedDRA (excepto "Superinfecciones micóticas" y "Dolor inespecífico").>

Nuevas interacciones:

Medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT

Ciprofloxacino, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Formación de complejos por quelación

La administración simultánea de Ciprofloxacino y medicamentos y suplementos minerales que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, calcio, magnesio, aluminio, hierro), quelantes



poliméricos del fosfato (por ejemplo, sevelámero, carbonato de lantano), sucralfato o antiácidos, o medicamentos muy tamponados (por ejemplo, didanosina en comprimidos) que contienen magnesio, aluminio o calcio, reduce la absorción del ciprofloxacino. En consecuencia, Ciprofloxacino deberá administrarse 1 o 2 horas antes de estos preparados o, como mínimo, 4 horas después de ellos. La restricción no se aplica a los antiácidos pertenecientes al grupo de los bloqueadores del receptor de H_2 .

Alimentos y productos lácteos

Debe evitarse la administración concomitante de productos lácteos o de bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio) y Ciprofloxacino, ya que esto puede reducir la absorción del ciprofloxacino. No obstante, el calcio alimentario no modifica su absorción en grado significativo.

Probenecid

El probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Ciprofloxacino aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Metoclopramida

La metoclopramida acelera la absorción del ciprofloxacino, lo que reduce el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se ha observado ningún efecto en la biodisponibilidad del ciprofloxacino.

Omeprazol

La administración concomitante de ciprofloxacino y medicamentos que contienen omeprazol disminuye ligeramente los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC del ciprofloxacino.

Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la $C_{m\acute{a}x}$: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del ABC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Ciprofloxacino.

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino y medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir convenientemente su dosis.

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibieron Ciprofloxacino y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida de control de las convulsiones que se asocia con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Ciprofloxacino en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda vigilar la terapia de fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de

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



fenitoína, durante la administración concomitante de Ciprofloxacino y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

La administración concomitante de Ciprofloxacino puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. En consecuencia, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato si está indicada la terapia concomitante con Ciprofloxacino

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede producir convulsiones.

Ciclosporina

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento de la RIN (razón internacional normalizada) es difícil de evaluar. La RIN debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores del ABC y la $C_{máx}$ de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la $C_{máx}$ y el ABC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente. Durante la administración concomitante con Ciprofloxacino y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína se ha tolerado bien, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y N-desmetilclozapina aumentaron en 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina,



según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con ciprofloxacino.

Sildenafil

La $C_{máx}$ y el ABC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Ciprofloxacino en forma concomitante con sildenafil, y se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos, se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante.

Zolpidem

La administración concomitante del ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

Alternativo en infecciones no complicadas y complicadas de patógenos sensibles al Ciprofloxacino.

En adultos:

- **Infecciones de las vías respiratorias bajas causadas por bacterias Gram-negativas:**
o **Exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**
o **Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística o en la bronquiectasia**
o **Neumonía**
- **Otitis media supurativa crónica**
- **Exacerbaciones agudas de la sinusitis crónica, especialmente si están causadas por bacterias Gramnegativas**
- **Infecciones de las vías urinarias**
- **Uretritis y cervicitis gonocócicas (sólo para las formulaciones orales)**
- **Epidídimo-orquitis, incluyendo casos debidos a Neisseria gonorrhoeae**
- **Enfermedad inflamatoria pélvica, incluyendo casos debidos a Neisseria gonorrhoeae**
- **Infecciones del tracto gastrointestinal (p. ej., diarrea del viajero)**
- **Infecciones intraabdominales**
- **Infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por bacterias Gram-negativas**
- **Otitis externa maligna**
- **Infecciones osteoarticulares**

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



- Tratamiento de las infecciones en pacientes neutropénicos
- Profilaxis de las infecciones en pacientes neutropénicos 19
- Profilaxis de las infecciones invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* (sólo para las formulaciones orales)
- Carbunco pulmonar (profilaxis tras la exposición e intento de curación)

Debe tenerse en cuenta la pauta oficial disponible con respecto al uso apropiado de agentes antibacterianos.

Niños

El Ciprofloxacino se puede usar en niños para el tratamiento de segunda o tercera línea de infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis causadas por *Escherichia coli* (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 1 a 17 años), así como el tratamiento de exacerbaciones pulmonares agudas de fibrosis quística asociadas a *Pseudomonas aeruginosa* (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 5 a 17 años).

El tratamiento solo debe iniciarse después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, dados los posibles eventos adversos relacionados con las articulaciones y/o los tejidos circundantes.

Se han efectuado estudios clínicos con niños en las indicaciones enumeradas anteriormente. La experiencia clínica con otras indicaciones es limitada.

Carbunco por inhalación (posterior a la exposición) en adultos y niños

Para reducir la incidencia o la progresión de la enfermedad después de la exposición a *Bacillus anthracis* en aerosol.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

Forma de administración

Para uso oral.

Los comprimidos recubiertos de Ciprofloxacino se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido.

Los comprimidos recubiertos de Ciprofloxacino y la suspensión oral de Ciprofloxacino se pueden tomar independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, los comprimidos recubiertos de Ciprofloxacino o la suspensión oral de Ciprofloxacino no se deben tomar junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Si el paciente no puede tomar comprimidos recubiertos de Ciprofloxacino o suspensión oral de Ciprofloxacino debido a la gravedad de la enfermedad o a otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de ciprofloxacino. Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento

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



Adultos

- 1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea y cistitis
- hasta 7 días para infecciones de los riñones, las vías urinarias y la cavidad abdominal
- durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas
- un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis
- y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por *Chlamydia* spp. también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

Niños y adolescentes

- Fibrosis quística

En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

- Infecciones de las vías urinarias y pielonefritis complicadas

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o pielonefritis por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Posología

A menos que se indique otra cosa, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:



Adultos Tabla 1: Dosis diarias recomendadas de Ciprofloxacino oral en adultos

Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Ciprofloxacino
Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)		2 x 500 mg a 2 x 750 mg
Infecciones de las vías urinarias	Aguda, no complicada	2 x 250 mg a 2 x 500 mg
	Cistitis en mujeres (antes de la menopausia)	Dosis única de 500 mg
	Complicada	2 x 500 mg a 2 x 750 mg
Infecciones genitales	Gonorrea no complicada (incluye lugares de infección fuera del área genital)	Dosis única de 500 mg
	Anexitis, prostatitis, epididimo-orquitis	2 x 500 mg a 2 x 750 mg

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



Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Ciprofloxacino
Diarrea		2 x 500 mg
Otras infecciones (consultar las indicaciones)		2 x 500 mg
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales; sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>	Infecciones recurrentes en la fibrosis quística	2 x 750 mg
	Infecciones de los huesos y las articulaciones	
	Septicemia	
	Peritonitis	
Profilaxis de infecciones invasivas causadas por <i>Neisseria meningitidis</i>		Dosis única de 500 mg

Niños y adolescentes

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas de Ciprofloxacino oral en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para Ciprofloxacino oral
Infecciones en casos de fibrosis quística	2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg por dosis) Consultar también las tablas 2.1.A y 2.1.B a continuación
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	2 x 10 mg/kg de peso corporal a 2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg por dosis) Consultar también las tablas 2.2.A y 2.2.B a continuación

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se deberá tomar tan pronto el paciente lo recuerde y, posteriormente, se deberá continuar con el tratamiento según las indicaciones. No se deberá tomar una dosis doble para compensar por una dosis omitida.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Para ver la posología recomendada, consultar la Tabla 2.

Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de la enfermedad y la depuración de la creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Adultos



Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

Depuración de creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina sérica [mg/100 mL]	Dosis oral diaria total de ciprofloxacino
30 a 60	1.4 a 1.9	máxima de 1000 mg
inferior a 30	≥ 2.0	máxima de 500 mg

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- En pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina de entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 1000 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 500 mg en los días de diálisis después de la sesión de diálisis

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

La dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 500 mg (1 comprimido recubierto de 500 mg de Ciprofloxacino o 2 comprimidos recubiertos de 250 mg de Ciprofloxacino).

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática no se requieren ajustes de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- En pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina de entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 1000 mg.
- En los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 500 mg.

Niños

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia renal y/o hepática

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras fluoroquinolonas, o a cualquiera de los excipientes.

Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Infecciones graves y/o infecciones causadas por bacterias grampositivas o anaeróbicas

Para el tratamiento de infecciones graves, infecciones estafilocócicas e infecciones relacionadas con bacterias anaeróbicas, debe usarse Ciprofloxacino en combinación con un agente antibacteriano adecuado.



Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*

Ciprofloxacino no se recomienda para el tratamiento de infecciones neumocócicas debido a su eficacia limitada contra *Streptococcus pneumoniae*.

Infecciones del aparato genital

Las infecciones del aparato genital puede ser causadas por cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas. En caso de infecciones genitales presuntas o corroboradas por *Neisseria gonorrhoeae*, es particularmente importante obtener información local sobre la prevalencia de resistencia al ciprofloxacino y confirmar la susceptibilidad mediante pruebas de laboratorio.

Trastornos cardíacos

Ciprofloxacino está asociado con casos de prolongación del intervalo QT (consultar “Eventos adversos”). Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, aquellas pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Ciprofloxacino con medicamentos concomitantes que pudieran prolongar el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de torsades de pointes (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipopotasemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce una artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el ciprofloxacino entre pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento. No se ha investigado el uso del ciprofloxacino en indicaciones distintas a la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística causada por infecciones de *Pseudomonas aeruginosa* (niños de 5 a 17 años), infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis por *Escherichia coli* (niños de 1 a 17 años) y carbunco por inhalación (posterior a la exposición). En otras indicaciones, la experiencia clínica es limitada.

Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato al médico. En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar a choque potencialmente mortal, en algunos casos, después de la primera administración. En estos casos debe suspenderse el uso de Ciprofloxacino y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Ciprofloxacino e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esa situación.

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



Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Ciprofloxacino. En caso de presentarse signos o síntomas de hepatopatía (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal), debe interrumpirse el tratamiento.

A veces se observa un aumento pasajero de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina o una ictericia colestásica, sobre todo entre pacientes con daño hepático previo tratados con Ciprofloxacino.

Miastenia gravis

Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendones

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso de Ciprofloxacino, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos.

Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada se deberá mantener en reposo, se deberá evitar cualquier ejercicio extenuante inadecuado, se deberá consultar a un médico y se deberá suspender el tratamiento antibiótico. Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

Convulsiones

Se sabe que Ciprofloxacino, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Ciprofloxacino solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, deberá interrumpirse la administración de Ciprofloxacino.

Reacciones psiquiátricas

Es posible que ocurran reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Ciprofloxacino. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. En caso que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de Ciprofloxacino e implementar medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Ciprofloxacino, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensorimotora que provocaron parestesias, hipoestесias, disestesias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Ciprofloxacino que informen a su médico antes de continuar el tratamiento en caso de síntomas de neuropatía, como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.



Piel y extremidades

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Ciprofloxacino deben evitar la exposición directa y excesiva a la luz solar o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, tizanidina, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina). La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado trastornos en la glicemia, incluyendo la hipoglicemia como la hiperglicemia con Ciprofloxacino. En pacientes tratados con Ciprofloxacino, la disglucemia ocurrió predominante en pacientes diabéticos de edad avanzada con tratamiento concomitante con hipoglicemiantes orales (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda vigilar cuidadosamente la glicemia en pacientes diabéticos

Interacción con los análisis

El ciprofloxacino en concentraciones *in vitro* puede interferir con las pruebas de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados de falso negativo en las muestras de pacientes en tratamiento con Ciprofloxacino.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con ciprofloxacino (por vía oral y parenteral) y clasificadas según las categorías de frecuencia del CIOMS III, se enumeran a continuación (en total, n = 51621).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM informadas con Ciprofloxacino se resumen en la tabla que sigue. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las frecuencias se definen como:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$),
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
- infrecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
- muy infrecuentes ($< 1/10,000$).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para las que no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran en “No conocida”.



Tabla 4: Tabla de RAM

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocida
Infecciones e infestaciones		Superinfecciones micóticas	Colitis asociada con antibióticos (muy infrecuente, con posible desenlace mortal)		

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Pancitopenia (potencialmente mortal) Mielodepresión (potencialmente mortal)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica Edema alérgico/angioedema	Reacción anafiláctica Choque anafiláctico (potencialmente mortal) Reacción afín a la enfermedad del suero	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hiper glucemia Hipoglucemia		
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotora/agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Pesadillas Depresión (que podría culminar en conducta autolesiva, como ideas/pensamientos suicidas e intento de suicidio o suicidio consumado) Alucinaciones	Reacciones psicóticas (que podrían culminar en conducta autolesiva, como ideas/pensamientos suicidas e intento de suicidio o suicidio consumado)	

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



Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocida
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareos Trastornos del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipoestesia Temblores Convulsiones (incluido el estado epiléptico) Vértigo	Migraña Alteraciones de la coordinación Trastornos del olfato Hiperestesia Hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral)	Neuropatía periférica y polineuropatía
Trastornos oculares			Alteraciones visuales	Distorsiones visuales de los colores	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Hipoacusia	Deterioro auditivo	
Trastornos cardíacos			Taquicardia		Prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, torsades de pointes*
Trastornos vasculares			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Disnea (incluye el trastorno asmático)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Flatulencia		Pancreatitis	

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



Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocida
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Insuficiencia hepática Ictericia Hepatitis (no infecciosa)	Necrosis hepática (en casos muy infrecuentes progresa a insuficiencia hepática potencialmente mortal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad Formación de ampollas	Petequias Eritema multiforme Eritema nudoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente mortal) Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Artralgia	Mialgia Artritis Aumento de tono muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Ruptura tendinosa (sobre todo del tendón de Aquiles) Exacerbación de los síntomas de miastenia gravis	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal	Falla renal Hematuria Cristaluria Nefritis tubulointersticial		

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



Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocida
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Dolor inespecífico Sensación de malestar Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)	Alteración de la marcha	
Investigaciones		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Nivel anómalo de protrombina Aumento de la amilasa		Aumento de la razón internacional normalizada (RIN) (en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K)

* Se informó de estos eventos durante el periodo posterior a la comercialización y se observaron mayormente entre los pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT (consultar "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

En casos aislados, algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden ser prolongadas (> 30 días) e incapacitantes, tales como tendinitis, ruptura tendinosa, trastornos musculoesqueléticos y otras reacciones que afectan al sistema nervioso, incluidos los trastornos psiquiátricos y una alteración de los sentidos.

Los siguientes eventos adversos tienen mayor categoría de frecuencia en los subgrupos de pacientes que recibieron tratamiento por vía intravenosa o secuencial (de vía intravenosa a vía oral):

Frecuentes	vómitos, aumento pasajero de las transaminasas, erupción cutánea
Poco frecuentes	Trombocitopenia, trombocitemia, confusión y desorientación, alucinaciones, parestesia y disestesia, convulsiones, vértigo, alteraciones visuales, hipoacusia, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia hepática pasajera, ictericia, insuficiencia renal, edema
Infrecuentes	Pancitopenia, mielodepresión, choque anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del olfato, deterioro auditivo, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, rotura tendinosa

< Se utiliza el término preferido del MedDRA para describir una cierta reacción y sus sinónimos y padecimientos relacionados. La representación de las RAM se basan en la versión 14.0 del MedDRA (excepto "Superinfecciones micóticas" y "Dolor inespecífico").>

Nuevas interacciones:

Medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT

Ciprofloxacino, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).



Formación de complejos por quelación

La administración simultánea de Ciprofloxacino y medicamentos y suplementos minerales que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, calcio, magnesio, aluminio, hierro), quelantes poliméricos del fosfato (por ejemplo, sevelámero, carbonato de lantano), sucralfato o antiácidos, o medicamentos muy tamponados (por ejemplo, didanosina en comprimidos) que contienen magnesio, aluminio o calcio, reduce la absorción del ciprofloxacino. En consecuencia, Ciprofloxacino deberá administrarse 1 o 2 horas antes de estos preparados o, como mínimo, 4 horas después de ellos.

La restricción no se aplica a los antiácidos pertenecientes al grupo de los bloqueadores del receptor de H₂.

Alimentos y productos lácteos

Debe evitarse la administración concomitante de productos lácteos o de bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio) y Ciprofloxacino, ya que esto puede reducir la absorción del ciprofloxacino. No obstante, el calcio alimentario no modifica su absorción en grado significativo.

Probenecid

El probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Ciprofloxacino aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Metoclopramida

La metoclopramida acelera la absorción del ciprofloxacino, lo que reduce el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se ha observado ningún efecto en la biodisponibilidad del ciprofloxacino.

Omeprazol

La administración concomitante de ciprofloxacino y medicamentos que contienen omeprazol disminuye ligeramente los valores de C_{máx} y ABC del ciprofloxacino.

Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la C_{máx}: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del ABC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Ciprofloxacino.

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino y medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir convenientemente su dosis.

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.



Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibieron Ciprofloxacino y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida de control de las convulsiones que se asocia con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Ciprofloxacino en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda vigilar la terapia de fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Ciprofloxacino y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

La administración concomitante de Ciprofloxacino puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. En consecuencia, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato si está indicada la terapia concomitante con Ciprofloxacino

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede producir convulsiones.

Ciclosporina

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento de la RIN (razón internacional normalizada) es difícil de evaluar. La RIN debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluidionna).

Duloxetina

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores del ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente. Durante la administración concomitante con Ciprofloxacino y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.



Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína se ha tolerado bien, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y N-desmetilclozapina aumentaron en 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con ciprofloxacino.

Sildenafil

La $C_{máx}$ y el ABC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Ciprofloxacino en forma concomitante con sildenafil, y se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos, se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante.

Zolpidem

La administración concomitante del ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en cuanto al texto de indicaciones aprobado en este concepto.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 DUPIXENT® 200mg

Expediente : 20156864
Radicado : 20191153135
Fecha : 09/08/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 1.14mL contiene 200mg de Dupilumab equivalente a 175mg de Dupilumab por mL

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Dupixent® está indicado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes con asma severa (≥ 300 eosinófilos/ μ l) no controlada, a pesar de adecuada adherencia y

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



técnica de uso del inhalador, grave a partir de los 18 años a pesar de la administración de dosis plenas de corticoesteroides inhalados y agonistas β de acción prolongada.

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

En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por 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/ grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Dupixent® 200mg CCDS V.9.0 LRC 2.05.2019
- Revisión: Julio.2019
- Información para prescribir versión Dupixent® 200mg CCDS V.9.0 LRC 2.05.2019
Revisión: Julio.2019

Nuevas indicaciones:

Dupixent® está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis Atópica

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupixent® está indicado en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores, como tratamiento complementario de mantenimiento para asma moderada a severa con inflamación tipo 2 caracterizada por un aumento de los eosinófilos en sangre y / o un aumento de FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico).

Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para mejorar la función pulmonar.

Nueva dosificación / grupo etario

General

Vía de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

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



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.

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.

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.

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).

Nuevas contraindicaciones

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Nuevas 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 el programa de desarrollo de dermatitis atópica, luego de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis se produjo con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

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



No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Nuevas reacciones adversas

Dermatitis Atópica Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® 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 la zona de inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; 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 bacterial (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (1,9%)

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de



edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %). Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥ 10 %; frecuente ≥ 1 y ≤ 10 %; poco frecuente $\geq 0,1$ 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 n estudios clínicos de asma

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%)
	Frecuente	Edema en el sitio de inyección (4,8%)
	Frecuente	Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

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 y asma, 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.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma 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 o asma 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 comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Nuevas interacciones

Vacunas de virus vivos:

Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.

Vacunas inactivadas:

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

Interacciones con sustratos para CYP450:

En un estudio clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética de los sustratos de CYP. Los datos recopilados de este estudio no indicaron un efecto clínicamente relevante de dupilumab en la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

Uso con otros medicamentos para el tratamiento del asma:

No se espera un efecto de dupilumab en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente. Con base en el análisis de la población, los medicamentos comúnmente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma moderada a grave.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la indicación del producto de la referencia, únicamente así:

Dermatitis atópica:

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica severa, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.



Asma:

Dupixent® está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células/ μ l) con exacerbaciones frecuentes que requieran hospitalización a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados u orales y agonistas β de acción prolongada.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la posología, inserto e información para prescribir en consistencia al presente concepto.

3.4.2.2 NPLATE® 250 mcg

Expediente : 20027769
Radicado : 20191200542
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

Composición:
Cada 0,5mL contiene 250 mcg de Romiplostim

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a las proteínas derivadas de E.coli.

Precauciones y advertencias:

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoyetina (TPO).

Reaparición de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento

Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; algunos pacientes podrían desarrollar trombocitopenia de mayor severidad que la que estaba presente antes de recibir Nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento. Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

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



Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con Pti antes del tratamiento con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s).

Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con Nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con Nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

Progresión de síndrome mielodisplásico (SMD) existente

Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la tpo, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de SMD existente.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes con SMD, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a lma.

No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de respuesta a Nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

Errores de medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben Nplate. La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente,



suspender el tratamiento con Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben Nplate.

Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con PTI. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

Precauciones

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

Efectos sobre la fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el abc en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

Uso en el embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal de la madre y se evidenció aumento de pérdidas post implantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y postnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad peri-natal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Uso durante el período de lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

Uso en pacientes pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de Nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes



pediátricos, se demostró que el perfil de seguridad y eficacia de Nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), 55 (20%) eran ≥ 65 años y 27 (10%) eran ≥ 75 . No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO.

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 7, de octubre de 2019 allegado mediante radicado 20191200542
- Información para prescribir versión 7, de octubre de 2019 allegado mediante radicado 20191200542

Nuevas indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI):

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Adultos:

Las reacciones adversas al medicamento para romiplostim se presentan en la siguiente tabla con las frecuencias obtenidas del Grupo de Seguridad de Adultos con PTI. Entre las reacciones adversas al medicamento en esta tabla se encuentran las que tuvieron una incidencia entre los pacientes $\geq 5\%$ superior en el grupo con romiplostim versus el grupo de placebo en los dos estudios controlados con placebo Fase 3, (la mayoría de las cuales fueron de severidad leve a moderada), así mismo se encuentran las de los pacientes del programa clínico completo de adultos con PTI.



Tabla 6. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	+Trombocitopenia	Frecuente
	Trombocitosis	Frecuente
	Fibrosis de reticulina de la médula ósea	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Muy frecuente
	Dolor en las extremidades	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Dolor musculoesquelético ^a	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareo	Muy frecuente
	Parestesia	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia	Frecuente
	Eritromelalgia	Poco frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por órganos y sistemas y por términos preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de seguridad de adultos con PTI.

Grupo de Seguridad de Adultos con PTI.

^a Datos únicamente para los casos codificados como dolor de Hombro.

+Los eventos de trombocitopenia después de la interrupción de romiplostim se identificaron mediante búsqueda general (SMQ) de trombocitopenia hematópoyética después de la última dosis diferente de 0 de romiplostim.

Se utilizó la versión 19.0 de MedDRA.

La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; la frecuencia $< 1/1.000$ es Rara.

Reacciones adversas que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre el brazo de romiplostim y el brazo de placebo incluyeron dolor de cabeza, que fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una

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



esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, aumento de la reticulina en la médula ósea y trombocitemia.

Las reacciones adversas al medicamento de los dos estudios controlados con placebo Fase 3 con una incidencia $\geq 5\%$ superior en los pacientes en el grupo de romiplostim (n = 84) versus el grupo de placebo (n = 41) incluyeron artralgia (26% versus 20%), mareo (17% versus 0%), insomnio (16% versus 7%), mialgia (14% versus 2%), dolor en las extremidades (13% versus 5%), dolor abdominal (11% versus 0%), dolor en el hombro (8% versus 0%), dispepsia (7% versus 0%) y parestesia (6% versus 0%).

El perfil de seguridad de Nplate fue similar en todos los pacientes, sin importar la duración de la PTI. Las siguientes reacciones adversas adicionales (con una incidencia de al menos 5% y una frecuencia al menos 5% mayor con Nplate que con placebo o con el estándar de tratamiento) ocurrieron en pacientes que recibían Nplate con PTI de hasta 12 meses de duración: bronquitis, sinusitis y vómitos. Las reacciones adversas de trombocitosis tuvieron una incidencia del 2% en adultos con PTI de hasta 12 meses de duración.

Pacientes pediátricos:

La Tabla 7 presenta las reacciones adversas al medicamento del Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI y el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI en los que la incidencia en los pacientes fue al menos 5% mayor en el grupo de romiplostim en comparación con placebo y al menos 5% de la incidencia en los pacientes tratados con romiplostim (de cualquiera de los grupos de seguridad). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada.

El perfil de seguridad hasta las 24 semanas en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI y la seguridad a largo plazo observada en los estudios fueron similares al perfil de seguridad conocido de romiplostim.

Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Infección de las vías Respiratorias Superiores	Muy frecuente
	Rinitis	Muy frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Conjuntivitis	Frecuente
	Infección en los Oídos	Frecuente
	Gastroenteritis	Frecuente
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Sinusitis	Frecuente
	Tos	Muy frecuente
Trastornos Gastrointestinales	Dolor Bucofaríngeo	Muy frecuente
	Dolor Abdominal Superior	Muy frecuente

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



Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
	Diarrea	Muy frecuente
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción Púrpura Urticaria	Muy frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración	Pirexia Inflamación Periférica	Muy frecuente Frecuente
Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos	Contusión	Muy frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por órganos y sistemas y por Términos Preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de seguridad de pacientes pediátricos con PTI. Los Términos Preferidos se seleccionaron de los eventos adversos con 5% o más de diferencia en la incidencia entre los pacientes de los grupos de tratamiento (romiplostim-placebo) para el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI o Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI.

Nota: Se utilizó la versión 20.1 de MedDRA.

La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; la frecuencia $< 1/1.000$ es Rara.

La trombocitosis como reacción adversa al medicamento fue poco frecuente, con una incidencia entre el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI de 1 (0,4%). La incidencia entre los pacientes fue 1 (0,4%) para la trombocitosis grado ≥ 3 o seria.

En los pacientes pediátricos de ≥ 1 año de edad que estaban recibiendo romiplostim para PTI, las reacciones adversas al medicamento con una incidencia entre los pacientes $\geq 25\%$ en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI fueron contusión (40,7%), infección en las vías respiratorias superiores (30,5%), y dolor bucofaringeo (25,4%).

Análisis de eventos de sangrado informados

Adultos:

En dos estudios pivotaes fase 3 sobre PTI en adultos, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos (\geq grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

En dichos estudios de fase 3 en adultos, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de fase 3 en relación con la PTI en adultos, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

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



Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Pacientes pediátricos:

En el estudio pediátrico fase 3, la media (SD) de los episodios de hemorragia compuestos fue de 1,9 (4,2) para el grupo de romiplostim y 4,0 (6,9) para el grupo de placebo. La incidencia entre los pacientes de la utilización del medicamento de rescate, como criterio de valoración secundario, no fue estadísticamente significativa.

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

En los estudios pediátricos la incidencia de los anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento, fue de 7,8% (22/282). De los 22 pacientes, 2 pacientes presentaron anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a romiplostim. Adicionalmente, 2,5% (7/282), desarrollaron anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 3,2% (9/282) pacientes presentaron anticuerpos de unión contra TPO en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 9 pacientes, 2 pacientes tenían anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a TPO. Todos los pacientes fueron negativos para actividad neutralizante de TPO.

En el estudio de registro poscomercialización, 19 pacientes pediátricos confirmados fueron incluidos. La incidencia de anticuerpos de unión postratamiento fue 16% (3/19) contra romiplostim, de los cuales 5,3% (1/19) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. No existió ningún anticuerpo detectado contra TPO. En los pacientes adultos, 184 pacientes confirmados fueron incluidos en este estudio; para estos pacientes, la incidencia de los anticuerpos de unión postratamiento fue 3,8% (7/184) contra romiplostim, de los cuales 0,5% (1/184) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. Un total de 2,2% (4/184) adultos desarrollaron anticuerpos de unión no neutralizantes contra TPO.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y la especificidad del ensayo utilizado para la detección y pueden verse influenciados por varios factores, incluido el manejo de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra romiplostim con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

Experiencia poscomercialización

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



Se informaron casos de eritromelalgia.

Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema.

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

3.4.2.3 LUCENTIS® 10 mg / mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19977793
Radicado : 20191047959 / 20191191630
Fecha : 30/09/2019
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:
Cada vial con 0.23mL contiene 2.3mg de Ranibizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular ("húmeda");
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana -ORVR- u oclusión de la vena central de la retina -OVCR).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

Episodios tromboembólicos arteriales

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del vegf (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles,

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



pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

Inmunogenia

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

Tratamiento bilateral

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

No se ha estudiado el tratamiento con Lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

Conducción y uso de máquinas

El procedimiento terapéutico con Lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007637 emitido mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión de 23 de Octubre 2018 allegado mediante radicado 20191191630
- Información para prescribir Versión de 23 de Octubre 2018 allegado mediante radicado 20191191630

Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado en adultos para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana —ORVR— u oclusión de la vena central de la retina —OVCR—).
- Lucentis® está indicado en lactantes prematuros para el tratamiento de: la retinopatía de la prematuridad (RP).

Nueva dosificación / grupo etario:

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



Posología

Vial de un solo uso (adultos y lactantes prematuros) únicamente para administración intravítrea. Administrar más de una inyección a partir de un mismo vial entraña riesgo de contaminación del producto y de una ulterior infección ocular.

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis en adultos es de 0,5 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

La dosis recomendada de Lucentis en lactantes prematuros es de 0,2 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,02 ml. El tratamiento de la RP se inicia con una única dosis y se puede administrar bilateralmente el mismo día. Se puede administrar tratamiento adicional si hay signos de actividad de la enfermedad. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), de la disfunción visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR, y de la disfunción visual debida a NVC o a NVC secundaria a MP

El tratamiento en adultos se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la enfermedad.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la enfermedad, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica —TCO— o la angi fluoresceingrafía —AF—).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés treat-and-extend regimen), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la enfermedad o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente.

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

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



Tratamiento de la RP en lactantes prematuros

El tratamiento en lactantes prematuros se inicia con una única inyección. Se puede administrar tratamiento adicional si hay signos de actividad de la enfermedad.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda en uso de Lucentis en los niños y adolescentes porque los datos de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones son insuficientes. Se dispone de datos limitados sobre pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual debida a NVC.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Consúltese en el apartado instrucciones de uso y manejo la información sobre la preparación de Lucentis.

En adultos, se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las posteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

En los lactantes prematuros, se debe introducir la aguja entre 1,0 y 2,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, dirigiéndola hacia el nervio óptico. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,02 ml.

Nuevas reacciones adversas:



Resumen del perfil toxicológico

Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al Lucentis de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmítis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo yatrógeno.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control (tratamiento simulado, definido en el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacodinámica, o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Población con EMD

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab. El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con OVR

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a ORVR y a OVCR, respectivamente. En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con NVC

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC. En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.



Población con MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP. En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente	Nasofaringitis
Frecuente	Influenza (gripe), infección del tracto urinario*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuente	Anemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Cefalea
Frecuente	Ictus
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, deterioro visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, agudeza visual disminuida, hemorragia vítrea, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico (flare) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en la zona de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, adherencias del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrias corneales, dolor en la zona de inyección, irritación de la zona de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuente	Artralgia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente	Presión intraocular aumentada

*Solo se observó en la población con EMD.

En un metanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0,27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.



Población de RP

Se estudió la seguridad de Lucentis en dosis de 0,2 mg en el ensayo clínico de seis meses de duración (RAINBOW), en el que se incluyó a 73 lactantes prematuros con retinopatía de la prematuridad tratados con ranibizumab. Los eventos oculares observados en el ensayo RAINBOW concordaban con los vistos en los adultos tratados con 0,5 mg de ranibizumab. En general, los eventos no oculares registrados en este ensayo concordaban con los que cabía prever en esta población de pacientes que presentaban múltiples comorbilidades debido a la prematuridad.

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

3.4.2.4 IMFINZI 50mg/mL

Expediente : 20143749
Radicado : 20191202279
Fecha : 15/10/2019
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 50mg de Durvalumab

Forma farmacéutica:

Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 \geq 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes del producto

Precauciones y advertencias:

Reacciones inmunomediadas: monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, colitis o diarrea, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis, erupciones o dermatitis, reacciones relacionadas con la infusión y otras reacciones adversas inmunomediadas (miocarditis, miositis, polimiositis). Los pacientes que presenten estas reacciones así como otras tales como hepatitis, endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo (incluyendo tiroiditis)), hipopituitarismo y nefritis inmunomediada deben tratarse conforme a la posología recomendada.

Descontinúe Imfinzi permanentemente en caso de neumonitis, elevación de transaminasas o bilirrubina total, colitis, nefritis, erupción cutánea o reacciones relacionadas con la infusión que sean severas o amenacen la vida.

Antes y durante el tratamiento con Imfinzi, controle a los pacientes en busca de pruebas hepáticas, de función tiroidea y renal anormales,

Embarazo y lactancia: Imfinzi puede causar daño fetal y reacciones adversas en lactantes. Las mujeres deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al

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



menos 3 meses después de la última dosis. Las mujeres lactantes no deben amamantar durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de 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 / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto a pacientes Clave 2-2019 - Doc ID-003822104 V5.0.allegado mediante radicado 20191202279
- Información para prescribir IPP clave 2-2019 Doc ID-003822101 V5.0. allegado mediante radicado 20191202279

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (CPCNP)

Imfinzi® (durvalumab) en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 \geq 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)

Imfinzi® en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis recomendada de Imfinzi depende de la indicación y se presenta en la Tabla 1. Imfinzi se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.



Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
CPCNP localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
CPCP-EE	1500 mg ^a en combinación con quimioterapia ^{b,c} cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido por 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

^a Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguida por 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^b Administrar IMFINZI previamente a la quimioterapia cuando se administren el mismo día.

^c Cuando se administre IMFINZI en combinación con quimioterapia, consulte la Información de Prescripción de etopósido y carboplatino o cisplatino para obtener información sobre la dosis.

No se recomienda el aumento escalonado o la reducción de la dosis. Es posible que se requiera la suspensión o interrupción de la dosificación con base en la seguridad y tolerabilidad.

Las guías para el manejo de las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune se describen en la Tabla 2. Consultar la sección 4.4 para obtener más información sobre la monitorización y evaluación.

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento recomendadas para Imfinzi® y recomendaciones de manejo

Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI® Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Neumonitis inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ^b	1 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal



Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3 - 5 x ULN y/o bilirrubina total > 1.5 - 3 x ULN	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de esquema piramidal
	Grado 3 con AST o ALT > 5 ≤ 8 x ULN o bilirrubina total > 3- ≤ 5 x ULN		
Hepatitis inmunomediada	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente ^b	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		

Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal y reemplazo hormonal como se indica clínicamente

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



Endocrinopatías inmunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5 - 3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3 - 6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente ^b	
Erupción o dermatitis inmunomediada (Incluyendo penfigoide)	Grado 2 por > 1 semana	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3		
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{b,d}	Iniciar 1 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	

^a Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ULN: límite superior normal

^b Considerar aumentar la dosis de corticosteroides y/o usar inmunosupresores sistémicos adicionales si hay empeoramiento o no hay mejoría. Tras la mejoría a Grado ≤ 1, se debe iniciar el esquema piramidal de retiro de



corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. Después de la suspensión, se puede reanudar el tratamiento con **IMFINZI®** dentro de 12 semanas si las reacciones adversas mejoran a Grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día.

IMFINZI® se debe discontinuar en forma permanente en caso de reacciones adversas Grado 3 o 4 (graves o que pongan en peligro la vida).

^c Si no se presenta mejoría en un plazo de 3 a 5 días a pesar del uso de corticosteroides, iniciar inmediatamente terapia inmunosupresora adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar el esquema piramidal de retiro de corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes, después de lo cual se puede reanudar el tratamiento con **IMFINZI®** con base en el criterio clínico.

^d Interrumpir **IMFINZI®** de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve a Grado ≤ 1 en un plazo de 30 días o si hay signos de insuficiencia respiratoria.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas. Para otras reacciones adversas inmunomediadas no incluidas en la Tabla 1, se debe suspender **Imfinzi®** en caso de reacciones adversas Grado 4. Se debe considerar la suspensión de **Imfinzi®** en caso de reacciones adversas inmunomediadas Grado 3, a menos que el criterio clínico indique la interrupción. Se debe considerar el uso de corticosteroides sistémicos.

En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar temporalmente el tratamiento con **Imfinzi®** ante la presencia de reacciones adversas Grado 2 y 3 hasta \leq Grado 1, o las ocurridas en el nivel inicial. **Imfinzi®** se debe discontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de discontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de **Imfinzi®** en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de **Imfinzi®** no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años)

Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de **Imfinzi®** en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de **Imfinzi®** en pacientes con insuficiencia hepática. **Imfinzi®** no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neumonitis inmunomediada

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con **Imfinzi®**. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. Los pacientes con sospecha de neumonitis se deben evaluar con imágenes radiográficas y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección 4.2.

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



La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del ensayo, se presentó neumonitis, incluyendo neumonitis inmunomediada y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con Imfinzi® y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con Imfinzi® frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con Imfinzi® frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con Imfinzi® fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi® (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con Imfinzi®. La hepatitis inmunomediada se debe manejar tal y como se recomienda en la sección 4.2.

Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi® (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis o diarrea, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección 4.2.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediadas

Se ha presentado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis inmunomediadas en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección 4.2.

Insuficiencia suprarrenal

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. Se debe manejar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal sintomática tal y como se recomienda en la sección 4.2.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1. Se debe manejar a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sintomática tal y como se recomienda en la sección 4.2.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados



Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo. Se debe manejar a los pacientes con hipofisitis o hipopituitarismo sintomático tal y como se recomienda en la sección 4.2.

Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con Imfinzi®, y se debe manejar tal y como se recomienda en la sección 4.2.

Erupción inmunomediada

Se presentó erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide), definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi®.

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de erupción o dermatitis, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección 4.2.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de Imfinzi®, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección 4.2. Otras reacciones inmunomediadas son miocarditis, miositis y polimiositis.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión graves en pacientes tratados con Imfinzi®.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

La seguridad de Imfinzi como monoterapia se basa en datos combinados en 3006 pacientes de 9 estudios a través de múltiples tipos de tumor.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (21,5%), diarrea (16,3%) y rash (erupción cutánea) (16,0%).



Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 3 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); no determinado (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con monoterapia de Imfinzi®

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos/ Tos productiva	Muy frecuente	646 (21.5%)	Poco frecuente	11 (0.4%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	114 (3.8%)	Poco frecuente	26 (0.9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3.1%)	Raro	2 (<0.1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0.6%)	Poco frecuente	4 (0.1%)
Trastornos hepato biliares	Aspartato aminotransferasa aumentada o alanino aminotransferasa aumentada ^b	Frecuente	244 (8.1%)	Frecuente	69 (2.3%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	25 (0.8%)	Poco frecuente	12 (0.4%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	491 (16.3%)	Poco frecuente	19 (0.6%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	383 (12.7%)	Frecuente	53 (1.8%)
	Colitis ^e	Poco frecuente	28(0.9%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^f	Muy Frecuente	305 (10.1%)	Poco frecuente	5 (0.2%)
	Hipertiroidismo ^g	Frecuente	137 (4.6%)	Raro	0
	Tiroiditis ^h	Poco frecuente	23 (0.8%)	Raro	2 (<0.1%)

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



	Insuficiencia adrenal	Poco frecuente	18 (0.6%)	Raro	3 (<0.1%)
	Hipofisitis/ Hipopituitarismo	Raro	2 (< 0.1%)	Raro	2 (< 0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Diabetes insípida	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sérica aumentada	Frecuente	105 (3.5%)	Raro	3 (<0.1%)
	Disuria	Frecuente	31 (1.3%)	No aplica	0
	Nefritis ^l	Poco frecuente	9 (0.3%)	Raro	2 (< 0.1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash ^l	Muy frecuente	480 (16.0%)	Poco frecuente	18 (0.6%)
	Prurito ^h	Muy frecuente	325 (10.8%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Dermatitis	Poco frecuentes	22 (0.7%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Penfigoide	Raro	3 (<0.1%)	NA	0
	Sudores nocturnos	Frecuentes	47 (1.6%)	Raros	1 (< 0.1%)
Trastornos cardíacos	Miocarditis	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	414 (13.8%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Edema periférico	Frecuente	291 (9.7%)	Poco frecuente	9 (0.3%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^m	Muy frecuentes	407 (13.5%)	Poco frecuentes	6 (0.2%)
	Neumonía ^{n,o}	Frecuente	269 (8.9%)	Frecuente	106 (3.5%)

	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2.1%)	NA	0
	Infecciones dentales y de tejido blando oral ^p	Frecuente	50 (1.7%)	Raras	1 (<0.1%)
	Influenza	Frecuente	47 (1.6%)	Rara	2 (<0.1%)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	178 (5.9%)	Rara	2 (<0.1%)
	Miositis	Poco frecuente	6 (0.2%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Polimiositis	No determinada ^q	NA	No determinada	5 (0.2%)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^r	Frecuente	49 (1.6%)	Poco frecuente	5 (0.2%)

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



- ^a Incluyendo desenlace fatal.
- ^b Incluye alanino aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.
- ^c Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.
- ^d Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.
- ^e Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.
- ^f Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.
- ^g Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.
- ^h Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis, y tiroiditis subaguda.
- ⁱ Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- ^j Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.
- ^k Incluye prurito generalizado y prurito.
- ^l Incluye penfigoide, dermatitis bullosa y penfigus. La frecuencia reportada de estudios clínicos completados y en curso es poco frecuente.
- ^m Incluye edema periférico e hinchazón periférico.
- ⁿ Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso peritonsilar, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.
- ^o Incluye infección pulmonar, neumonía/neumocistis jirovecii, neumonía, neumonía por cándida, neumonía por legionella, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
- ^p Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
- ^q Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con Imfinzi en un estudio clínico patrocinado, actualmente en curso, por fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.
- ^r Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

La Tabla 4 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados para la monoterapia con Imfinzi.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

Alteraciones de laboratorio	n	De cualquier grado	Grado 3 o 4
Alanino aminotransferasa aumentada	2866	813 (28.4%)	69 (2.4%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	2858	891 (31.2%)	102 (3.6%)
Creatinina aumentada	2804	642 (22.9%)	13 (0.5%)
TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial	3006	566 (18.8%)	NA
TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial	3006	545 (18.1%)	NA

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

La seguridad de Imfinzi en combinación con quimioterapia se basa en datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN (SCLC), y fue consistente con la monoterapia de Imfinzi y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia. Consulte los detalles en el Apéndice.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas



Los datos que se mencionan a continuación reflejan información sobre reacciones adversas significativas con Imfinzi como monoterapia en el conjunto de datos combinados de seguridad a través de los tipos de tumor (n=3006).

Las guías de manejo para estas reacciones adversas se describen en las secciones 4.2 y 4.4.

Neumonitis mediada por inmunidad

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 92 (3,1%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 25 (0,8%) pacientes, Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes, y Grado 5 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 55 días (rango: 2-785 días). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), 2 pacientes también recibieron infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina. Imfinzi fue descontinuado en 38 pacientes. Ocurrió resolución en 53 pacientes. Se presentó neumonitis inmuno-mediada con mayor frecuencia en pacientes del Estudio PACIFIC que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), comparados con los demás pacientes en la base de datos de seguridad combinados (1,8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC localmente avanzado, no resecable (n = 475 en el brazo Imfinzi®, y n = 234 en el brazo placebo), que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 47 (9.9%) pacientes del grupo tratado con Imfinzi® y 14 (6.0%) pacientes en el grupo placebo, incluyendo Grado 3 en 9 (1.9%) pacientes tratados con Imfinzi® vs. 6 (2,6%) pacientes que recibieron placebo, y Grado 5 en 4 (0,8%) pacientes tratados con Imfinzi® vs. 3 (1,3%) pacientes con placebo. El tiempo promedio hasta el inicio en el grupo tratado con Imfinzi® fue de 46 días (rango: 2-342 días) vs. 57 días (rango: 26-253 días) en el grupo placebo. En el grupo tratado con Imfinzi®, 30 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y 2 pacientes también recibieron infliximab. En el grupo placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y un paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Ocurrió resolución en 27 pacientes del grupo tratado con Imfinzi® vs. 6 en el grupo placebo.

Hepatitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió hepatitis inmuno-mediada en 67 (2,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 35 (1,2%) pacientes, Grado 4 en 6 (0,2%) y Grado 5 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron tratamiento con micofenolato. Imfinzi fue descontinuado en 9 pacientes. Ocurrió resolución en 29 pacientes.

Colitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió colitis inmuno-mediada o diarrea en 58 (1,9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 9 (0,3%) pacientes y Grado 4 in 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de los 58 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab y un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. Imfinzi fue descontinuado en 43 pacientes.



Endocrinopatías inmuno-mediadas

Hipotiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió hipotiroidismo inmuno-mediado en 245 (8,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para hipotiroidismo inmuno-mediado seguido por reemplazo hormonal. Ningún paciente discontinuó Imfinzi debido a hipotiroidismo inmuno-mediado. Este fue precedido por hipertiroidismo inmuno-mediado en 20 pacientes o tiroiditis inmuno-mediada en 3 pacientes.

Hipertiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió hipertiroidismo inmuno-mediado en 50 (1,7%) pacientes, no hubo casos Grado 3 o 4. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron tratamiento médico (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide sistémico (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó Imfinzi debido a hipertiroidismo inmuno-mediado. Ocurrió resolución en 39 pacientes.

Tiroiditis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi ocurrió tiroiditis inmuno-mediada en 12 (0,4%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (<0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticosteroides a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó Imfinzi debido a tiroiditis inmuno-mediada.

Insuficiencia adrenal inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió insuficiencia adrenal inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 3 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 146 días (rango: 20-547 días). Todos los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente discontinuó Imfinzi debido a insuficiencia adrenal inmuno-mediada. Ocurrió resolución en 3 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada en 16 (0,5%) pacientes incluyendo Grado 3 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 9-196). Catorce de los 16 pacientes recibieron terapia endocrina y 3 de 16 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó Imfinzi debido a diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada. Ocurrió resolución en 11 pacientes.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado

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



En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado en 2 (< 0,1%) pacientes ambos Grado 3. El tiempo promedio hasta el inicio de eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente discontinuó Imfinzi debido a hipofisitis /hipopituitarismo inmuno-mediado.

Nefritis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió nefritis inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 1 paciente también recibió micofenolato. Imfinzi fue discontinuado en 5 pacientes. Ocurrió resolución en 8 pacientes.

Erupción cutánea inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió erupción cutánea o dermatitis (incluyendo penfigoide) inmuno-mediados en 50 (1,7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 12 (0,4%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 4-333 días). Veinte-cuatro pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Imfinzi fue discontinuado en 3 pacientes. Ocurrió resolución en 31 pacientes.

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 49 (1,6%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

Nuevas interacciones:

Durvalumab es una inmunoglobulina y las vías de eliminación primaria de durvalumab son catabolismo proteico a través del sistema reticuloendotelial o distribución mediada dirigida; por lo tanto, no se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos (PK) formales de interacción medicamentosa con durvalumab, dado que no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas. La interacción medicamentosa PK entre durvalumab y la quimioterapia se evaluó en el estudio CASPIAN y no se identificó interacción medicamentosa PK clínicamente significativa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- 1. Presentar el análisis por subgrupos teniendo en cuenta la expresión de PD-L1. En el caso de no haber realizado esta medición, explicar las razones por las cuales no se hizo teniendo en consideración el mecanismo de acción de durvalumab.**
- 2. Explicar por qué una importante diferencia en la presentación de reacciones adversas inmunomediadas no se manifiesta en las valoraciones de calidad de vida, máxime que se trató de un estudio abierto, lo que pudo haber sesgado la valoración de desenlaces subjetivos reportados por los pacientes.**
- 3. Presentar los datos comparados con el brazo del estudio en el que administraron durvalumab + tremelimumab + quimioterapia basada en platino.**



4. explicar el fundamento en el cambio de posología con respecto al utilizado en la indicación actualmente aceptada.

3.4.2.5 DARZALEX 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 20191080090 / 20191214470
Fecha : 31/10/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Contraindicación

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con Darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.

La mayoría (91%) de las IRRS ocurrió en la primera infusión. Siete por ciento de los pacientes tuvo una IRR en más de una infusión. Los síntomas incluyeron de manera predominante (>5%) congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náusea, y fueron de leves a moderados en gravedad. También se reportaron IRRS graves (4%) incluyendo broncoespasmo (1.3%), hipertensión (1.3%), hipoxia (0.6%).

Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de irrs antes del tratamiento con Darzalex. Interrumpa la infusión de Darzalex para las IRRS de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las IRRS según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión.

Para la prevención de las IRRS demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones.

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



Adicionalmente, considere el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con Darzalex en el caso de IRRS que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (RBCs) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de coombs. La prueba indirecta positiva de coombs mediada por daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los RBCs puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de RH sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012144 emitido mediante Acta No. 12 de 2019, numeral 3.4.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20191214470
- Información para prescribir Versión Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20191214470

Nuevas indicaciones:

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.

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



Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y administración

Vía intravenosa

Darzalex™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida, pomalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida o pomalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4):

Tabla 1: Esquema de dosificación de Darzalex™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con Darzalex™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4).



Tabla 2: Esquema de dosificación de Darzalex™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP); régimen de dosificación de ciclos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con Darzalex™.

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4):

Tabla 3: Esquema de dosificación para Darzalex™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

¹ ^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con Darzalex™, ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de Darzalex™, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Darzalex™. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica. Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con Darzalex™, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

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



Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de Darzalex™:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)
Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de Darzalex™. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de Darzalex™ (ver sección Estudios clínicos).

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de Darzalex™ y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de Darzalex™ cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de Darzalex™ (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de Darzalex™.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de Darzalex™, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión.

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRI importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes Zóster.



Poblaciones especiales
Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de Darzalex™ no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se observaron diferencias generales en la seguridad o en la efectividad entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

No se consideran necesarios ajustes en las dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

Darzalex™ es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración.

Después de la dilución, la infusión de Darzalex™ se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 4 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Tabla 4: Velocidad de infusión para la administración de Darzalex™ (16 mg/kg)



	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg)^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con Darzalex™.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de Darzalex™ y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de Darzalex™ como se describe a continuación.

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 4).
-
- Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 4). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar Darzalex™ de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.



Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con Darzalex™

Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ (16 mg/kg) en 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron Darzalex™ en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron Darzalex™ como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el 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						

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



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
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 sincicial 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 anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 6: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4

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



Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio fase 3 controlado con activo (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 7: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ 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 anomalías 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

Acta No. 01 de 2020 SEMNINMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd

Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

1

Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB
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 anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 10: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a Darzalex™ para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 11: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardiacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

³ Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

⁴ ^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la **sección** Reacciones a la infusión a continuación

⁵ ^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ 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 grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la **siguiente** tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.



Tabla 12: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 13 reflejan la exposición a Darzalex™ y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 13: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

⁶ Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona⁷ ^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación⁸ ^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 anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 14: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con Darzalex™ a 16 mg/kg. La mediana de duración del tratamiento con Darzalex™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de ≥ 10% se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (≥ 20%) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con Darzalex™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a < 1/10), poco común (≥ 1/1000 a < 1/100), rara (≥ 1/10000 a < 1/1000) y muy rara (< 1/10000).

Tabla 15: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de Darzalex™

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
	Náuseas		21	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy Común	15	0
	Estreñimiento		14	0
	Dolor de espalda		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Muy Común	20	2*
	Dolor en la extremidad		16	0
	Dolor de pecho musculoesquelético		15	1*
			10	1*



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

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 espontáneas.

Tabla 16: Reacciones adversas post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones Reactivación del virus de la hepatitis B	Raro

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de Darzalex™ sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotretol (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.

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



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.

3.4.2.6 PRALUENT® 150mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20097020 / 20117604
Radicado : 20181210998 / 20191082327 / 20191216066
Fecha : 01/11/2019
Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 150mg de Alirocumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con: hipercolesterolemia familiar heterocigota y enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta (ECVAS manifiesta) quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas. El efecto de praluent no ha sido establecido en la morbilidad cardiovascular.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes. Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones y advertencias:

precauciones: se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019043651 con el fin de:



Que se revoque la Resolución No. 2019043651 de 2 de octubre de 2019, y en su lugar se apruebe la modificación del registro sanitario de Praluent 150 mg/mL en el sentido de aprobar:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Praluent versión CCDS V5 LRC + CCDS V6 LRC. Revisión agosto 2018
- Información para prescribir Praluent versión CCDS V5 LRC + CCDS V6. Revisión LRC. Revisión agosto 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, que cita:

“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de las indicaciones puesto que la información allegada no desvirtúa el concepto de la Sala en el sentido de que la disminución del riesgo cardiovascular y de mortalidad es una consecuencia del adecuado tratamiento integral del paciente con hiperlipidemia y otros riesgos asociados.

La Sala considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de la mortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La Sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos. “

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción cardiovascular y disminución de la mortalidad no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente per sé que lo requiere como hipolipemiente se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

3.4.2.7 FASENRA® 30 mg SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA

Expediente : 20145261
Radicado : 20191030926 / 20191047443 / 20191191829 / 20191194576 / 20191223336
Fecha : 13/11/2019
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

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



Composición: Cada vial contiene 30 mg de Benralizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Fasenra está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células / μ L) no controlada a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados y agonistas β De acción prolongada.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a benralizumab o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Fasenra® no se debe usar para tratar las exacerbaciones asmáticas agudas.

Consultar al médico si su asma permanece sin control o empeora después de iniciar el tratamiento.

No se recomienda la discontinuación brusca de corticosteroides sistémicos después del inicio del tratamiento. La disminución de las dosis de corticosteroides debe ser gradual y realizarse con la supervisión de un médico.

Se han producido reacciones de hipersensibilidad tras la administración de Fasenra®. Estas reacciones suelen manifestarse en las horas siguientes a la administración, pero en algunos casos tienen un comienzo tardío.

En caso de reacción de hipersensibilidad, hay que suspender Fasenra®.

No se conoce si Fasenra® puede influir en la respuesta de un paciente contra las infecciones por helmintos.

Se debe tratar a los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos antes de iniciar el tratamiento. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe suspender Fasenra® hasta que se resuelva la infección.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007636 emitido mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.4.2.1, 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 reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Clave 1-2019 Fuente Doc. ID 003838800 versión 5.0 allegado mediante radicado 20191194576
- Información para prescribir Clave 2-2019 Fuente Doc. ID 003838802 V 5.0, fecha de preparación de la versión Noviembre del 2019 allegado mediante radicado 20191223336

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



Nuevas indicaciones:

Fasenra® está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células / μl o ≥ 150 células / μl si está en tratamiento con corticosteroides orales) no controlada a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados y agonistas β de acción prolongada.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones adversas al medicamento

En los estudios clínicos, en pacientes con asma severa con fenotipo eosinofílico las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea y faringitis.

Reacciones Adversas al medicamento durante los estudios clínicos

En total, 1.663 pacientes con asma severa no controlada recibieron benralizumab durante los dos estudios clínicos de fase 3 controlados con placebo de 48 a 56 semanas de duración. La Tabla 1 presenta las reacciones adversas de los dos estudios controlados con placebo en pacientes que recibieron benralizumab 30 mg cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis y luego, cada 8 semanas.

La frecuencia de reacciones adversas se define según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Faringitis*	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Pirexia Reacciones en el sitio de inyección	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad**	Frecuentes

* La faringitis se definió por los siguientes términos agrupados: 'Faringitis', 'Faringitis bacteriana', 'Faringitis viral', 'Faringitis estreptocócica'.

** Bajo las reacciones de hipersensibilidad se agruparon los siguientes términos: 'Urticaria', 'Urticaria papulosa' y 'Exantema'.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el sitio de inyección

En estudios controlados con placebo, la tasa de reacciones en el sitio de inyección (p. ej., dolor, eritema, prurito, pápulas) fue del 2,2 % en los pacientes tratados con la dosis



recomendada de benralizumab, en comparación con el 1,9 % en los pacientes tratados con el placebo.

Resumen de datos post comercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de FASENRA. En general, no es posible determinar de manera confiable la frecuencia porque tales reacciones se informaron de forma espontánea en una población de tamaño incierto y, por lo tanto, representan tasas de reporte. La frecuencia de estas reacciones adversas es, por lo tanto, “desconocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

Anafilaxia (definida por los términos preferidos agrupados: “Reacción anafiláctica”, “Angioedema”).

Seguridad a largo plazo:

En un estudio de extensión de grupos paralelos, aleatorio, doble ciego, a 56 semanas en pacientes con asma de los Estudios 1, 2 y 3, 842 pacientes fueron tratados con FASENRA® a la dosis recomendada y permanecieron en el estudio. El perfil general de eventos adversos fue similar a los estudios las pruebas de asma descritos anteriormente.

Nuevas interacciones:

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 103 pacientes de 12 a 21 años con asma grave, las respuestas de anticuerpos humorales inducidas por la vacunación contra el virus de la influenza estacional fueron similares entre Benralizumab 30mg y el placebo.

Las enzimas del citocromo P450, bombas de flujo y mecanismos de unión a proteínas no intervienen en la depuración del benralizumab. No hay evidencias de expresión de IL-5R α en los hepatocitos. La disminución de eosinófilos no produce alteraciones sistémicas crónicas de las citocinas proinflamatorias.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Fasenra® está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células / μl o ≥ 150 células / μl si está en tratamiento con corticosteroides orales) con exacerbaciones frecuentes que requieran hospitalización a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados u orales y agonistas β de acción prolongada.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones adversas al medicamento

En los estudios clínicos, en pacientes con asma severa con fenotipo eosinofílico las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea y faringitis.

Reacciones Adversas al medicamento durante los estudios clínicos

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



En total, 1.663 pacientes con asma severa no controlada recibieron bennralizumab durante los dos estudios clínicos de fase 3 controlados con placebo de 48 a 56 semanas de duración. La Tabla 1 presenta las reacciones adversas de los dos estudios controlados con placebo en pacientes que recibieron bennralizumab 30 mg cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis y luego, cada 8 semanas.

La frecuencia de reacciones adversas se define según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Faringitis*	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Pirexia Reacciones en el sitio de inyección	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad**	Frecuentes

* La faringitis se definió por los siguientes términos agrupados: ‘Faringitis’, ‘Faringitis bacteriana’, ‘Faringitis viral’, ‘Faringitis estreptocócica’.

** Bajo las reacciones de hipersensibilidad se agruparon los siguientes términos: ‘Urticaria’, ‘Urticaria papulosa’ y ‘Exantema’.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el sitio de inyección

En estudios controlados con placebo, la tasa de reacciones en el sitio de inyección (p. ej., dolor, eritema, prurito, pápulas) fue del 2,2 % en los pacientes tratados con la dosis recomendada de bennralizumab, en comparación con el 1,9 % en los pacientes tratados con el placebo.

Resumen de datos post comercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de FASENRA. En general, no es posible determinar de manera confiable la frecuencia porque tales reacciones se informaron de forma espontánea en una población de tamaño incierto y, por lo tanto, representan tasas de reporte. La frecuencia de estas reacciones adversas es, por lo tanto, “desconocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

Anafilaxia (definida por los términos preferidos agrupados: “Reacción anafiláctica”, “Angioedema”).



Seguridad a largo plazo:

En un estudio de extensión de grupos paralelos, aleatorio, doble ciego, a 56 semanas en pacientes con asma de los Estudios 1, 2 y 3, 842 pacientes fueron tratados con FASENRA® a la dosis recomendada y permanecieron en el estudio. El perfil general de eventos adversos fue similar a los estudios las pruebas de asma descritos anteriormente.

Nuevas interacciones:

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 103 pacientes de 12 a 21 años con asma grave, las respuestas de anticuerpos humorales inducidas por la vacunación contra el virus de la influenza estacional fueron similares entre Benralizumab 30mg y el placebo.

Las enzimas del citocromo P450, bombas de flujo y mecanismos de unión a proteínas no intervienen en la depuración del benralizumab. No hay evidencias de expresión de IL-5R α en los hepatocitos. La disminución de eosinófilos no produce alteraciones sistémicas crónicas de las citocinas proinflamatorias.

La Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069
Radicado : 20191108424 / 20191136710
Fecha : 18/07/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 2mL contiene 300mg 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 esten contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica

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.

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



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 poliangéitís, 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 poliangéitís con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por 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:

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



- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Monografía Dupixent inyectable 300mg/2mL CCDS V.6.0 LRC 27-Aug-2019. Fecha de revisión: Abril 2019
- Información para prescribir Versión Monografía Dupixent inyectable 300mg/2mL CCDS V.6.0 LRC 27-Aug-2019. Fecha de revisión: Abril 2019

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

General

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes

La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 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) seguidos de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma comórbida dependientes de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a grave para la cual Dupixent® está indicado.

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



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.

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 (consulte la sección 13.5).

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.

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 la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para 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.

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



Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Hipersensibilidad

Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe interrumpir la administración de Dupixent® inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento correspondiente. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción 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 clínico de desarrollo para el asma.

Conjuntivitis

Se produjo conjuntivitis con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperó o estaban en recuperación durante el periodo de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. Los pacientes deben comunicar la nueva aparición o el empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para el asma grave pueden presentar en ocasiones, junto con la eosinofilia sistémica, características clínicas de vasculitis o neumonía eosinofílica congruentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis, afecciones que a menudo se tratan con una terapia con corticosteroides sistémicos. Estos eventos generalmente, pero no siempre, se asocian con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos a la aparición de una erupción vasculítica, síntomas de empeoramiento pulmonar, complicaciones cardíacas o neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han informado casos de neumonía eosinofílica y casos de vasculitis coincidentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo en el asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas afecciones.

Síntomas agudos de asma o deterioro de la enfermedad

Dupixent® no debe usarse para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. Dupixent® no debe usarse para tratar los broncoespasmos agudos o el estado asmático.

Reducción de la Dosis de Corticosteroides

Los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados no deben interrumpirse de forma abrupta al inicio de la terapia con Dupixent®. Se deben realizar reducciones graduales en la dosis de corticosteroides, si corresponde, bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia o revelar condiciones previamente suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos.

Infección por Helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas, en los 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.

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



Afecciones Atópicas Concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópica y asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar antes con los médicos. Cuando interrumpa la administración de Dupixent®, considere los posibles efectos en otras enfermedades atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis Atópica
Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de placebo, del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas) y del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana). 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 7,6 % del grupo de placebo + TCS, del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + 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 la zona de inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

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

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



adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %). Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4,3 % del grupo de placebo, del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W y del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W.

La tabla 3 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥10 %; frecuente ≥1 y ≤10 %; poco frecuente ≥0,1 y <1 %, rara ≥0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas que se produjeron en ≥3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

Reacción adversa	Frecuencia	DRI12544 y QUEST		
		Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>				
Eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	Frecuentes	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	Frecuentes	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1.1%)

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 generales

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 $1,0\%$ de los pacientes tratados con placebo y en el $0,5\%$ de los pacientes tratados con Dupixent® en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el $0,6\%$ de los pacientes tratados con placebo y en el $0,2\%$ de los pacientes tratados con Dupixent® en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 6% de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg C2S 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 Q2W durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4% mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4% tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con dermatitis atópica o asma 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 no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del $0,4\%$ de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg Q2W y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W presentó respuestas de ADA de títulos más altos asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero ($< 0,1\%$) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes en el ensayo depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Nuevas interacciones:

Vacunas Vivas

Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos.

No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.



Vacunas Inactivadas

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

Interacciones con Sustratos para CYP450

En un estudio clínico de pacientes con DA (Dermatitis Atópica), se evaluaron los efectos de dupilumab en la PK de los sustratos de CYP. Los datos recopilados a partir de este estudio no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de dupilumab sobre la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

Uso con otros Medicamentos para el Tratamiento del Asma

No se espera un efecto de dupilumab sobre la PK de los medicamentos coadministrados. Basándose en el análisis de la población, los medicamentos coadministrados con frecuencia no tuvieron ningún efecto en la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave.

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 teniendo en cuenta la aclaración realizada en el numeral 3.8.7 de la presente Acta, en cuanto a que las indicaciones aprobadas para el producto son las citadas a continuación y no las señaladas en el concepto del Acta No. 16 de 2019, numeral 3.4.2.2, la Sala considera que el interesado debe ajustar la posología, inserto e información para prescribir a ésta indicación.

Dermatitis atópica:

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica severa, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Asma:

Dupixent® está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células/ μ l) con exacerbaciones frecuentes que requieran hospitalización a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados u orales y agonistas β de acción prolongada.

3.5.2 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20191200070
Fecha : 10/10/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

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



Composición:
Cada vial por 4 mL contiene 100mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Nuevas indicaciones:

Keytruda® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR O ALK.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico, sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR O ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Contraindicaciones:
Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

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.

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



Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas.

Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).



Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. 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. 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. 01 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 082019 allegado mediante radicado No. 20191200070
- Información para prescribir Versión 082019 allegado mediante radicado No. 20191200070

Nueva dosificación / grupo etario:
General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas. Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

Keytruda es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de Keytruda en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar Keytruda como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, Keytruda debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con Keytruda, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

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



Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 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	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



se encuentran a continuación de esta tabla	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
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 Grado 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.

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



- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

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

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



continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben Keytruda. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de insuficiencia suprarrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y



síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda..

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.



Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.



Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
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 pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de Keytruda en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.



Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	Keytruda 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	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)

Eventos Adversos	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
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 ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥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 ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron Keytruda con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)



	Keytruda + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

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.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de Keytruda. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

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



Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

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 premedicación, 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 recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron 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),

Acta No. 01 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 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 insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben Keytruda. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de insuficiencia suprarrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede



manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda..

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.



Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

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 descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.



Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
<u>Insuficiencia Adrenal</u>	<u>0.8</u>	<u>0.3</u>	<u>0.3</u>	<u><0.1</u>	<u>0</u>
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de Keytruda en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.



Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	Keytruda 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	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)



Eventos Adversos	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
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

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

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.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de Keytruda. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

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.

Con respecto a la solicitud de cambio de posología, la Sala considera que la información proporcionada para soportar la modificación de dosificación en el esquema de 200 mg cada 3 semanas por el propuesto 400 mg/cada 6 semanas



soportada en el modelo de simulación no es suficiente, por cuanto se trata de un modelo de teórico, más no real, lo cual debe demostrarse clínicamente.

3.5.3. PRAXBIND®

Expediente : 20102557
Radicado : 20191051651 / 20191205044
Fecha : 18/10/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:
Cada mL contiene 50 mg de Idarucizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Praxbind® es un agente reversor específico de dabigatrán, cuyo uso está indicado en pacientes tratados con Pradaxa® (dabigatrán etexilato) cuando se requiere una reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán:

- para cirugías de emergencia y/o procedimientos de urgencia.
- en cuadros de sangrado no controlado o potencialmente fatal.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias: idarucizumab se une específicamente al dabigatrán, y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes. El tratamiento con praxbind® puede usarse en conjunción con medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea medicamento apropiado.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009296 emitido mediante Acta No. 09 de 2019, numeral 3.5.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto 2018MAY29_V03 allegado mediante radicado 20191051651
- Información para prescribir V_03 allegado mediante radicado 20191051651

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y Administración

La dosis recomendada de Praxbind® es 5 g (2 x 2,5 g/50 ml).

Praxbind® (2 x 2,5 g/50 ml) se administra por vía intravenosa, como dos infusiones consecutivas de 5 a 10 minutos de duración cada una, o como una inyección en bolo.

En un número limitado de pacientes, se observó un rebote en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre y una prolongación concomitante de las pruebas de coagulación hasta 24 horas después de administrar idarucizumab.

En este sentido, la administración de una segunda dosis de 5 g de Praxbind se podría considerar en las siguientes situaciones:

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



- recurrencia de una hemorragia clínicamente relevante asociada a tiempos de coagulación prolongados, o
- necesidad de una segunda cirugía o procedimiento urgente en pacientes que, además, tengan tiempos de coagulación prolongados.

Los parámetros de coagulación relevantes son el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT), el tiempo de trombina diluida (TTd) y el tiempo de coagulación con ecarina (TCE).

Reanudación del tratamiento antitrombótico

El tratamiento con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato) puede reiniciarse 24 horas después de la administración de Praxbind®, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada. Tras la administración de Praxbind®, puede iniciarse otro tratamiento antitrombótico (p. ej., heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

La ausencia de un tratamiento antitrombótico expone al paciente al riesgo de trombosis de su afección o enfermedad de base.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales

Idarucizumab se une específicamente al dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes.

El tratamiento con Praxbind® puede usarse junto a las medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea médicamente apropiado.

Hipersensibilidad

El riesgo del uso de Praxbind® en pacientes con hipersensibilidad (p. ej., reacción anafilactoide) conocida al idarucizumab o a cualquiera de sus excipientes debe sopesarse con precaución frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto. En el caso de producirse una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, debe suspenderse de inmediato la administración de Praxbind® e iniciarse el tratamiento apropiado.

Intolerancia hereditaria a la fructosa

La dosis recomendada de Praxbind® contiene 4 g de sorbitol entre sus excipientes. En los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado con cuadros reportados de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, elevación del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con colapso de la función de excreción y de síntesis, y muerte. Por lo tanto, en los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, el riesgo del tratamiento con Praxbind® debe sopesarse frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto.

Eventos tromboembólicos

Los pacientes tratados con dabigatrán padecen enfermedades subyacentes que los predisponen a padecer eventos tromboembólicos. Al revertir los efectos del dabigatrán, los pacientes vuelven a quedar expuestos al riesgo de trombosis propio de la enfermedad subyacente. Para reducir este riesgo, hay que considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento anticoagulante lo más pronto posible, siempre que sea aconsejable desde un punto de vista médico.

Uso en poblaciones específicas

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



Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de Praxbind® en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, dada la naturaleza del producto medicinal y el uso clínico previsto. Praxbind® puede usarse durante el embarazo en tanto el beneficio clínico previsto supere los riesgos potenciales.

Lactancia

Se desconoce si idarucizumab se excreta en la leche humana.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de Praxbind® en la fertilidad.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no repercutió sobre el efecto de reversión de idarucizumab.

En los estudios de Fase I, Praxbind® se ha investigado en sujetos con una depuración de creatinina de entre 44 y 213 ml/min. No se han estudiado sujetos con una depuración de creatinina inferior a 44 ml/min en la Fase I.

Dependiendo del grado de insuficiencia renal, se observó una reducción de la depuración total, en comparación con los sujetos sanos, que condujo a una mayor exposición al idarucizumab.

Según datos farmacocinéticos de 347 pacientes con diferentes grados de funcionamiento renal (mediana de la depuración de creatinina 21-99 ml/min), se estima que la exposición media al idarucizumab (ABC_{0-24h}) aumenta 38% en pacientes con alteración leve de la función renal (depuración de creatinina: 50-<80 ml/min), 90% en pacientes con alteración moderada (depuración de la creatinina: 30-<50 ml/min) y 146% en pacientes con alteración grave (depuración de la creatinina: 0-<30 ml/min). Dado que dabigatrán también se excreta principalmente por vía renal, con el empeoramiento de la función renal también se observa un aumento en la exposición a dabigatrán.

En base a esta información y al grado de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán observado en los pacientes, la alteración renal no influye en el efecto reversor del idarucizumab.

Insuficiencia hepática

No se ha observado que la insuficiencia hepática, evaluada en función del daño hepático determinado por resultados elevados en las pruebas de función hepática, repercuta sobre la farmacocinética de idarucizumab. No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con daño hepático.

Idarucizumab se ha estudiado en 58 pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática. En comparación con 272 pacientes sin insuficiencia hepática, la mediana del AUC de idarucizumab se alteró en un -6%, un 37% y un 10% en pacientes con elevaciones de AST/ALT de 1 a <2x ULN (N=34), 2 a <3x ULN (N=3) y >3x ULN (N=21), respectivamente. Según datos farmacocinéticos de 12 pacientes con enfermedad hepática, el AUC de idarucizumab se incrementó en un 10% en comparación con pacientes sin enfermedad hepática.

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



Pacientes geriátricos/sexo/raza

Sobre la base de lo determinado a partir de los análisis de farmacocinética poblacional, el sexo, la edad y la raza no tienen ninguna influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de idarucizumab.

Pacientes pediátricos

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

Nuevas reacciones adversas

Efectos Secundarios

En un estudio de Fase III, se ha evaluado la seguridad de Praxbind® en 503 pacientes que se presentaron con un sangrado no controlado o que requerían un procedimiento o cirugía de emergencia y estaban recibiendo tratamiento con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato), así como en 224 voluntarios en estudios de Fase I.

No se han identificado 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 recomienda negar la solicitud de modificación de dosificación dado que lo allegado no responde satisfactoriamente el requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.5.1., por cuanto desde un análisis farmacocinético, el dabigatrán tiene una vida media de 12 a 14 horas y los anticuerpo monoclonales tienen una vida media superior a 3 semanas, lo cual no justificaría en teoría el uso de una segunda dosis del anticuerpo monoclonal. Hipótesis que se podría controvertir con evidencia clínica robusta, con un número adecuada de pacientes, dado que la Sala considera que una muestra de 9 pacientes es insuficiente para establecer el balance de eficacia y seguridad de la administración de una segunda dosis.

Como consecuencia de lo anterior, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir del producto.

La Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales

Idarucizumab se une específicamente al dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes.

El tratamiento con Praxbind® puede usarse junto a las medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea medicamento apropiado.

Hipersensibilidad

El riesgo del uso de Praxbind® en pacientes con hipersensibilidad (p. ej., reacción anafilactoide) conocida al idarucizumab o a cualquiera de sus excipientes debe sopesarse con precaución frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto. En el caso de producirse una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, debe suspenderse de inmediato la administración de Praxbind® e iniciarse el tratamiento apropiado.



Intolerancia hereditaria a la fructosa

La dosis recomendada de Praxbind® contiene 4 g de sorbitol entre sus excipientes. En los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado con cuadros reportados de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, elevación del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con colapso de la función de excreción y de síntesis, y muerte. Por lo tanto, en los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, el riesgo del tratamiento con Praxbind® debe sopesarse frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto.

Eventos tromboembólicos

Los pacientes tratados con dabigatrán padecen enfermedades subyacentes que los predisponen a padecer eventos tromboembólicos. Al revertir los efectos del dabigatrán, los pacientes vuelven a quedar expuestos al riesgo de trombosis propio de la enfermedad subyacente. Para reducir este riesgo, hay que considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento anticoagulante lo más pronto posible, siempre que sea aconsejable desde un punto de vista médico.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de Praxbind® en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, dada la naturaleza del producto medicinal y el uso clínico previsto. Praxbind® puede usarse durante el embarazo en tanto el beneficio clínico previsto supere los riesgos potenciales.

Lactancia

Se desconoce si idarucizumab se excreta en la leche humana.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de Praxbind® en la fertilidad.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no repercutió sobre el efecto de reversión de idarucizumab.

En los estudios de Fase I, Praxbind® se ha investigado en sujetos con una depuración de creatinina de entre 44 y 213 ml/min. No se han estudiado sujetos con una depuración de creatinina inferior a 44 ml/min en la Fase I.

Dependiendo del grado de insuficiencia renal, se observó una reducción de la depuración total, en comparación con los sujetos sanos, que condujo a una mayor exposición al idarucizumab.

Según datos farmacocinéticos de 347 pacientes con diferentes grados de funcionamiento renal (mediana de la depuración de creatinina 21-99 ml/min), se estima que la exposición media al idarucizumab (ABC0-24h) aumenta 38% en pacientes con alteración leve de la función renal (depuración de creatinina: 50-<80 ml/min), 90% en pacientes con alteración moderada (depuración de la creatinina: 30-<50 ml/min) y 146% en pacientes con alteración grave (depuración de la creatinina: 0-<30 ml/min). Dado que dabigatrán también se excreta principalmente por vía renal, con el empeoramiento de la función renal también se observa un aumento en la exposición a dabigatrán.



En base a esta información y al grado de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán observado en los pacientes, la alteración renal no influye en el efecto reversor del idarucizumab.

Insuficiencia hepática

No se ha observado que la insuficiencia hepática, evaluada en función del daño hepático determinado por resultados elevados en las pruebas de función hepática, repercute sobre la farmacocinética de idarucizumab. No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con daño hepático.

Idarucizumab se ha estudiado en 58 pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática. En comparación con 272 pacientes sin insuficiencia hepática, la mediana del AUC de idarucizumab se alteró en un -6%, un 37% y un 10% en pacientes con elevaciones de AST/ALT de 1 a <2x ULN (N=34), 2 a <3x ULN (N=3) y >3x ULN (N=21), respectivamente. Según datos farmacocinéticos de 12 pacientes con enfermedad hepática, el AUC de idarucizumab se incrementó en un 10% en comparación con pacientes sin enfermedad hepática.

Pacientes geriátricos/sexo/raza

Sobre la base de lo determinado a partir de los análisis de farmacocinética poblacional, el sexo, la edad y la raza no tienen ninguna influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de idarucizumab.

Pacientes pediátricos

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

Nuevas reacciones adversas

Efectos Secundarios

En un estudio de Fase III, se ha evaluado la seguridad de Praxbind® en 503 pacientes que se presentaron con un sangrado no controlado o que requerían un procedimiento o cirugía de emergencia y estaban recibiendo tratamiento con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato), así como en 224 voluntarios en estudios de Fase I.

No se han identificado reacciones adversas.

3.5.4. CONSENTYX®

Expediente : 20082591
Radicado : 20191181797 / 20191213922
Fecha : 30/10/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim 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.
- 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 antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés)

Contraindicaciones:

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 las tuberculosis procedentes de los ensayos clínicos. Aun así, Cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- enfermedad de Crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir Cosentyx® a pacientes con enfermedad de Crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de Cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de Crohn activa que reciben Cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de Cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx®.

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

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



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 dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto NPI NA del 21 de marzo de 2019, corr. el 22 de mayo de 2019 allegado mediante radicado 20191213922
- Información para prescribir NPI NA del 21 de marzo de 2019, corr. el 22 de mayo de 2019 allegado mediante radicado 20191213922
- Declaración sucinta NSS NA, v2.3 de 21 de Marzo de 2019 allegado mediante radicado 20191181797

Nuevas dosificación / grupo etario:
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.

Espondilitis anquilosante

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.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

Acta No. 01 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 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. Las instrucciones completas figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

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 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.

Las instrucciones completas figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Infecciones

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx, la mayoría de las cuales fueron leves o moderadas.

Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen 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 se haya resuelto la infección.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. En los pacientes con tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) activa, pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con EII activa que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

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



Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx. Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Individuos alérgicos 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, no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos 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 grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 17 900 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 29 978 años-paciente. De estos pacientes, más de 11 700 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 rinitis y rinofaringitis). 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.

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



Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				

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



Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
<p>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.</p> <p>2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.</p>				

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante 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 espondilitis anquilosante, menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos

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



antiseckinumábicos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumábicos 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 espondilitis anquilosante

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. El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondilitis anquilosante 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 espondilitis anquilosante) sin que se observaran interacciones.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Cosentyx en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Como los estudios de reproducción animal no siempre permiten predecir la respuesta humana, Cosentyx debe administrarse durante el embarazo solamente cuando los beneficios esperados justifiquen claramente los posibles riesgos.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionofetal efectuado en macacos de Java no se apreció toxicidad materna, embriotoxicidad ni teratogenia cuando el secukinumab se administró durante la organogénesis y hacia el final de la gestación.

Lactancia

No se sabe si el secukinumab pasa a la leche materna humana. Dado que las inmunoglobulinas pasan a la leche materna humana, debe tenerse cautela cuando se administre Cosentyx a mujeres en periodo de lactancia.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

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



Infertilidad

No hay recomendaciones especiales para las mujeres con capacidad de procrear. No se ha evaluado el efecto de Cosentyx sobre la fecundidad humana. Los estudios en animales no indican que Cosentyx tenga efectos nocivos directos o indirectos sobre la fecundidad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto NPI NA del 21 de marzo de 2019, corr. el 22 de mayo de 2019 allegado mediante radicado 20191213922**
- **Información para prescribir NPI NA del 21 de marzo de 2019, corr. el 22 de mayo de 2019 allegado mediante radicado 20191213922**
- **Declaración sucinta NSS NA, v2.3 de 21 de Marzo de 2019 allegado mediante radicado 20191181797**

Nuevas dosificación / grupo etario:

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.

Espondilitis anquilosante

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.

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



Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

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. Las instrucciones completas figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

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 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.

Las instrucciones completas figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Infecciones

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx, la mayoría de las cuales fueron leves o moderadas.

Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser

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



objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que se haya resuelto la infección.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. En los pacientes con tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) activa, pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con EII activa que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx. Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Individuos alérgicos 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, no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos 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 grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 17 900 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 29 978 años-paciente. De estos pacientes, más de 11 700 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

**Reacciones adversas en la psoriasis en placas**

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente

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



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
<p>3) 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.</p> <p>4) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.</p>				

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante 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 espondilitis anquilosante, menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumábcicos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumábcicos 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 espondilitis anquilosante

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. El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondilitis anquilosante 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 espondilitis anquilosante) sin que se observaran interacciones.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Cosentyx en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Como los estudios de reproducción animal no siempre permiten predecir la respuesta humana, Cosentyx debe administrarse durante el embarazo solamente cuando los beneficios esperados justifiquen claramente los posibles riesgos.



Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal efectuado en macacos de Java no se apreció toxicidad materna, embriotoxicidad ni teratogenia cuando el secukinumab se administró durante la organogénesis y hacia el final de la gestación.

Lactancia

No se sabe si el secukinumab pasa a la leche materna humana. Dado que las inmunoglobulinas pasan a la leche materna humana, debe tenerse cautela cuando se administre Cosentyx a mujeres en periodo de lactancia.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Infertilidad

No hay recomendaciones especiales para las mujeres con capacidad de procrear. No se ha evaluado el efecto de Cosentyx sobre la fecundidad humana. Los estudios en animales no indican que Cosentyx tenga efectos nocivos directos o indirectos sobre la fecundidad.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 KOATE® D.V.I. 250 UI

Expediente : 19900493
Radicado : 20191037376 / 20191175500
Fecha : 09/09/2019
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de Factor VIII de Coagulación

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en el tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la que esté demostrada una deficiencia en la actividad del factor coagulante del plasma, el factor VIII. Koate-DVI proporciona la forma de reemplazar temporalmente el factor de coagulación carente para corregir o prevenir episodios hemorrágicos o para cirugía de emergencia o electiva en pacientes hemofílicos.

Koate-DVI es un concentrado desecado de complejo de factor VIII de coagulación y factor von Willebrand humanos Koate-DVI no ha sido investigado para su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand y por lo tanto no está aprobado para este uso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.
2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.

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



3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.
5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.
6. la administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. Coloque las agujas en un recipiente impermeable sellado herméticamente después de un sólo uso. La punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos que incluyen el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (SIDA) y hepatitis. Obténgase atención médica inmediatamente si ocurre una herida.

Descarte todo el equipo utilizado incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de plasma humano incluyen la selección de donantes, selección de donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano). En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0.7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea. Dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

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



Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento: Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII. o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente la dosis requerida del factor antihemofílico VIII (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica.

Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (<10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnestico en el título del inhibidor.

Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada.

Tratamientos de inmunotolerancia usando dosis repetidas de concentrado de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII..(8.9) En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de inmunotolerancia

Cálculo de la dosis

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en las hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007882 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Ver. 4- 2018 (3054749) (Rev. Dic-2018) allegado mediante radicado No. 20191037376

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de

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



la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.2 AVAXIM 160 U

Expediente : 213330
Radicado : 20181223746 / 20191089411 / 20191131677
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:

Cada 0.5mL de suspensión contiene 160U de Virus de la Hepatitis A inactivado

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Avaxim 160U está indicado para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis a, para la prevención de la infección provocada por el virus de la hepatitis a en adolescentes a partir de 16 años y en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas debido a su empleo durante la fabricación).

Hipersensibilidad tras una inyección previa de la vacuna.

Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda grave.

Precauciones y advertencias:

Como con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una posible reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

AVAXIM 160 U no se ha estudiado en pacientes que presentan inmunidad disminuida.

Se puede producir síncope (desmayo), como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, o incluso antes, de cualquier vacunación especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como trastornos transitorios de la visión, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar cualquier lesión en caso de desmayo.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia puede inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Se recomienda por lo tanto, esperar la finalización del tratamiento para vacunar o bien, asegurarse de la buena protección del sujeto. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunodepresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada a pesar de que la respuesta inmune pueda ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación. No se ha documentado el efecto de la administración de AVAXIM 160 U durante el periodo de incubación de la hepatitis A. En ese caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado ningún estudio en estos sujetos.

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



Como con todas las vacunas, puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por el virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), incluidos los casos aislados.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas.

Frecuencia no conocida: síncope vasovagal en respuesta a la inyección.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, disminución del apetito, diarreas, dolores abdominales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: urticaria, erupción asociada o no de un prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgias, artralgias.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia, dolor ligero en el lugar de inyección.

Frecuentes: fiebre leve.

Poco frecuentes: eritema en el lugar de inyección.

Raras: nódulo en el lugar de inyección.

Exploraciones complementarias

Raras: aumento de las transaminasas séricas (ligero y transitorio).

Las reacciones se informaron con menos frecuencia después de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis.

Esta vacuna es igualmente bien tolerada tanto en sujetos seropositivos contra el virus de la hepatitis A, como en sujetos seronegativos.



Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. Las tasas de seroprotección no se modifican, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando esta vacuna es administrada sola.

Cuando la administración concomitante se considere necesaria, no debe mezclarse AVAXIM 160 U con otras vacunas en una misma jeringa: las otras vacunas deben administrarse en lugares diferentes con jeringas y agujas diferentes.

Dado que esta vacuna está inactivada, la asociación con otra(s) vacuna(s) inactivada(s) utilizando un lugar de inyección diferente no provoca en general interferencia.

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, pero en dos lugares separados, con una vacuna antitifoídica polisacárida (Typhim Vi) sin que la respuesta inmunitaria de los antígenos a una u otra sea modificada.

Esta vacuna puede ser administrada simultáneamente, pero en dos lugares separados, con la vacuna viva contra la fiebre amarilla.

Esta vacuna puede ser utilizada como refuerzo en personas que hayan sido primovacunadas con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Posología

La dosis recomendada para los sujetos a partir de los 16 años es de 0,5 ml.

La protección inicial se obtiene tras una sola inyección.

Para obtener una protección a largo plazo contra las infecciones causadas por el virus de la hepatitis A, en adolescentes a partir de los 16 años y adultos, debe administrarse una segunda dosis (refuerzo), preferentemente de 6 a 12 meses después de la primera vacunación, y puede hacerse hasta 36 meses después de la primera vacunación. Se calcula que los anticuerpos anti-VHA tienen una persistencia de varios años (durante más de 10 años) tras la segunda dosis (refuerzo).

Esta vacuna puede administrarse igualmente en dosis de refuerzo de la vacunación contra la hepatitis A en sujetos a partir de los 16 años que hayan recibido una primera inyección con la vacuna combinada antitifoidea (polisacárida Vi purificada) y hepatitis A (inactivada) de 6 a 36 meses antes.

Población pediátrica

No procede

Forma de administración

Esta vacuna debe administrarse por vía intramuscular (IM). El lugar de la inyección que se recomienda es la región del deltoides.

Excepcionalmente, se podrá administrar la vacuna por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o con riesgo de hemorragia.

La vacuna no debe administrarse en el músculo glúteo dada la cantidad variable en el tejido graso de esta zona, que puede causar una variabilidad en la eficacia de la vacuna.

No inyectar por vía intravascular: comprobar que la aguja no penetra en un vaso sanguíneo.

No inyectar por vía intradérmica.

Acta No. 01 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 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003953 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181223746
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181223746

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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.

3.6.3 OMNITROPE SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg / 1,5 ml

Expediente : 20062121
Radicado : 20191177760 / 20193011462
Fecha : 12/09/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 10mg de Somatropina Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Lactantes, niños y adolescentes:

Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH).

Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.

Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) <-2,5 y SDS <-1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS <0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más. El síndrome de Prader – Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser conformado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos:

Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento. Se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento. En los pacientes con un comienzo de deficiencia GH aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal), se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones

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



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 hepítisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismos múltiples por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: solo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilice Omnitrope® después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el cartón después de cad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. O conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). O no congelar. O conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. O después de la administración de la primera inyección, el cartucho debe permanecer en el inyector de pluma y debe conservarse en una nevera, a una temperatura de 2 a 8 °C, y solo debe usarse durante un máximo de 28 días.

No usar Omnitrope® si se observa que la solución está turbia. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Advertencias: sensibilidad a la insulina. Omnitrope® puede inducir un estado de resistencia a la insulina, y en algunos pacientes hiperglucemia. Por consiguiente, los pacientes deben ser observados para evidencias de intolerancia a la glucosa. En casos raros, se pueden cumplir los criterios de diagnóstico para diabetes mellitus de tipo II como resultado de la terapia de somatropina, pero los factores de riesgo como la obesidad (incluyendo pacientes obesos PWS), historia clínica de la familia, tratamiento con esteroides, o deterioro preexistente de la tolerancia a la glucosa han estado presentes en la mayoría de los casos donde se presentó esta situación. En pacientes con diabetes mellitus ya manifestada, la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Hipertensión intracraneal benigna en caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneal benigna y, si es apropiado, el tratamiento con la hormona de crecimiento debe ser discontinuado. En el momento actual, las evidencias son insuficientes para hacer recomendaciones específicas sobre la continuación del tratamiento de hormonas de crecimiento en pacientes con hipotensión intracraneal resuelta. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que la re-institución de la terapia es frecuentemente posible sin recurrencia de la hipertensión intracraneal. Si se retoma el tratamiento con hormona de crecimiento, se debe proceder al monitoreo cuidadoso de la hipertensión intracraneal. Función tiroidea durante el tratamiento con Omnitrope®, se ha observado una conversión mejorada de T4 a T3 que puede resultar en una reducción en la concentración de T4 sérica y un aumento en la concentración de T3 sérica. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los rangos de referencia para sujetos sanos. Los efectos de Omnitrope® en los niveles de hormona tiroidea pueden tener relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes el hipotiroidismo teóricamente se pueda desarrollar.

En contraste, en pacientes que reciben terapia de remplazo con tiroxina, se puede presentar hipertiroidismo leve. Es, por este motivo, particularmente recomendable hacer pruebas de función tiroidea tras el inicio del tratamiento con Omnitrope® y tras los ajustes de dosis.

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



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 epifisis de la cadera más frecuentemente que en la población general. Los pacientes que presenten cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculo-esquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

Poco común: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Poco comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección[§]

No conocidas: Edema periférico*

Acta No. 01 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 clínicos en niños con síndrome de Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con alteraciones del crecimiento debido al síndrome de Turner

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

No conocidas: Leucemia†

Trastornos del metabolismo y la nutrición

No conocidas: Diabetes mellitus tipo 2

Trastornos del sistema nervioso

No conocidas: Parestesia*, hipertensión intracraneal benigna

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Muy comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculoesquelética*

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

No conocidas: Edema periférico*, reacciones en el lugar de inyección[§]

Investigaciones complementarias

No conocidas: Disminución de cortisol en sangre ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento y remiten en forma espontánea o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionados con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

§ Se informaron reacciones transitorias en el lugar de inyección.

‡ Se desconoce la significación clínica.

† Informado en niños con déficit de la hormona del crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece similar a la observada en niños sin déficit de la hormona del crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

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



Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Comunes: Reacción en el sitio de inyección[§]
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Poco común: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Comunes: Reacción en el sitio de inyección[§]

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



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 PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Común: Artralgia*, Mialgia*,

No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección§

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

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



Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocidos: 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: Decreimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reducción de niveles de cortisol sérico

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay

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



tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos promotores de crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de corticotropina (ACTH) deben ajustar cuidadosamente su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar hipoadrenalismo central no detectado previamente o volver inefectiva la dosis baja de reemplazo de glucocorticoides.

En mujeres tratadas con reemplazo estrogénico oral, puede requerirse una dosis más alta de hormona del crecimiento para alcanzar la meta del tratamiento.

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugiere que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

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 sobretatados.

Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope® 15 mg/1.5 ml en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® 15 mg/1.5 ml debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:



0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto (CDS V 07 02_2018 – Febrero 2018) allegado mediante radicado No. 20191177760

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto el interesado presentó radicado No. 20191256740 de 20/12/2019 remitido mediante radicado de correspondencia interna No. 20203000752.

3.6.4 FRAGMIN® 5000 UI SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19904162
Radicado : 20181267359 / 20191137219
Fecha : 19/07/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,2 mL de solución inyectable contiene 5000 UI de Dalteparina Sodica (Antifactor XA)

Acta No. 01 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:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

Historia confirmada o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente; trombocitopenia severa, sangrado activo clínicamente significativo; trastornos severos de coagulación y algunas púrpuras vasculares. Condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia o asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia.

Endocarditis séptica aguda o subaguda, lesión reciente, lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado, procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular o productos derivados del cerdo.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar dosis altas en forma concomitante con anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Cuando se emplea anestesia neuroaxial o punción espinal, el paciente corre el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes.

Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona generando hipercalcemia. A largo plazo, riesgo de osteoporosis.

Precauciones

Síndrome de coagulación blanca, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, adultos mayores, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética.

Considerar monitoreo de niveles Anti-Xa en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis, insuficiencia renal, bajo peso, obesidad mórbida, embarazadas y pediátricos.

Las dosis altas se deben usar con precaución en postquirúrgicos recientes.

Precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápida o en un grado significativo durante su uso.

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



La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con otras heparinas.

Reacciones adversas:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento
	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Infrecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria
	Desconocida*	Exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento	Desconocida*	Hematoma espinal o epidural.

*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

Interacciones:

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no-esteroides o inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina.

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.

Vía de administración: Subcutánea, parenteral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Población adulta

Dosificación:

General – No Administrar Dalteparina Por Vía Intramuscular.

Compatibilidad con Soluciones IV – La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

1. Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar
Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El



tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

2. Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración

Administrar la dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia – Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas – Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.
- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas – Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.
- Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia – Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI de anti-Xa/mL.

3. Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía subcutánea (SC). Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI anti-Xa/mL.

Cirugía general – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.

- Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).
- Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad) – Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).



- Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera) -Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
 - Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
 - Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

4. Tromboprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

5. Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

6. Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- Mes 1 – Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.

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



- Meses 2-6 – La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.

Tabla 1: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤56	7500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500
83 a 98	15.000
≥99	18.000

Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas <50.000/mm³, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm³.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm³, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a ≥100.000/mm³, se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000-100.000/mm³

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
≤56	7500	5000	33
57 a 68	10,000	7500	25
69 a 82	12,500	10,000	20
83 a 98	15,000	12,500	17
≥99	18,000	15,000	17

Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina >3 x LIN, la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica – No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

Acta No. 01 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 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005232 emitido mediante Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181267359

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 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 jeringa prellenada con 0,2 mL de solución inyectable contiene 5000 UI de Dalteparina Sodica (Antifactor XA)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporeal durante la hemodiálisis y la hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

Historia confirmada o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente; trombocitopenia severa, sangrado activo clínicamente significativo; trastornos severos de coagulación y algunas púrpuras vasculares. Condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia o asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia.

Endocarditis séptica aguda o subaguda, lesión reciente, lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado, procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular o productos derivados del cerdo.

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



Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar dosis altas en forma concomitante con anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Cuando se emplea anestesia neuroaxial o punción espinal, el paciente corre el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes.

Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona generando hipercalcemia. A largo plazo, riesgo de osteoporosis.

Precauciones

Síndrome de coagulación blanca, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, adultos mayores, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética.

Considerar monitoreo de niveles Anti-Xa en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis, insuficiencia renal, bajo peso, obesidad mórbida, embarazadas y pediátricos.

Las dosis altas se deben usar con precaución en postquirúrgicos recientes.

Precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápida o en un grado significativo durante su uso.

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con otras heparinas.

Reacciones adversas:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento
	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Infrecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria
	Desconocida*	Exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento	Desconocida*	Hematoma espinal o epidural.

*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

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



Interacciones:

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no-esteroides o inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina.

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.

Vía de administración: Subcutánea, parenteral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Población adulta

Dosificación:

General – No Administrar Dalteparina Por Vía Intramuscular.

Compatibilidad con Soluciones IV – La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

Prevención de la formación de coágulos en el sistema extra-corporal durante hemodiálisis y hemofiltración

Administrar la dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia – Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.

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



- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas – Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.
- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas – Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.
- Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia – Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI de anti-Xa/mL.

Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía subcutánea (SC). Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI anti-Xa/mL.

Cirugía general – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.

- Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).
- Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad) – Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
 - Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera) -Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
 - Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
 - Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.



Tromboprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- Mes 1 – Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.
- Meses 2-6 – La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.

Tabla 2: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤56	7500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500
83 a 98	15.000
≥99	18.000

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



Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de $50.000/\text{mm}^3$.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y $100.000/\text{mm}^3$, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a $\geq 100.000/\text{mm}^3$, se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000-100.000/ mm^3

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
≤ 56	7500	5000	33
57 a 68	10,000	7500	25
69 a 82	12,500	10,000	20
83 a 98	15,000	12,500	17
≥ 99	18,000	15,000	17

Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina $>3 \times \text{LIN}$, la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica – No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10

Una vez analizada la versión 1.0 del documento de PGR se considera que cumple con los requerimientos de Invima.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181267359

3.6.5 FRAGMIN® 2500 UI SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19905001

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



Radicado : 20181268157 / 20191137224
Fecha : 19/07/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,2 mL de solución inyectable contiene 2500 UI de Dalteparina Sodica (Antifactor XA)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

Historia confirmada o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente; trombocitopenia severa, sangrado activo clínicamente significativo; trastornos severos de coagulación y algunas púrpuras vasculares. Condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia o asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia.

Endocarditis séptica aguda o subaguda, lesión reciente, lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado, procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular o productos derivados del cerdo.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar dosis altas en forma concomitante con anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Cuando se emplea anestesia neuroaxial o punción espinal, el paciente corre el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes.

Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona generando hipercalemia. A largo plazo, riesgo de osteoporosis.

Precauciones

Síndrome de coagulación blanca, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, adultos mayores, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética.

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



Considerar monitoreo de niveles Anti-Xa en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis, insuficiencia renal, bajo peso, obesidad mórbida, embarazadas y pediátricos. Las dosis altas se deben usar con precaución en postquirúrgicos recientes.

Precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápida o en un grado significativo durante su uso.

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con otras heparinas.

Reacciones adversas:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento
	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Infrecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria
	Desconocida*	Exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento	Desconocida*	Hematoma espinal o epidural.

*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

Interacciones:

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no-esteroides o inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina.

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.

Vía de administración: Subcutánea, parenteral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Población adulta

Dosificación:

General – No administrar dalteparina por vía intramuscular.



Compatibilidad con Soluciones IV – La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración

Administrar la dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia – Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas – Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.
- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas – Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.
- Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia – Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI de anti-Xa/mL.

Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía subcutánea (SC). Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI anti-Xa/mL.

Cirugía general – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.

- Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).

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



- Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad)
 - Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
 - Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera) -Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
 - Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
 - Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

Trombopprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.



Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- Mes 1 – Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.
- Meses 2-6 – La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.

Tabla 3: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤56	7500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500
83 a 98	15.000
≥99	18.000

Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de $50.000/\text{mm}^3$.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y $100.000/\text{mm}^3$, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a $\geq 100.000/\text{mm}^3$, se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia $50.000-100.000/\text{mm}^3$

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
≤56	7500	5000	33
57 a 68	10,000	7500	25
69 a 82	12,500	10,000	20
83 a 98	15,000	12,500	17
≥99	18,000	15,000	17

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



Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina $>3 \times \text{LIN}$, la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica – No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005233 emitido mediante Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181268157

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,2 mL de solución inyectable contiene 2500 UI de Dalteparina Sódica (Antifactor XA)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporeal durante la hemodiálisis y la hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

Historia confirmada o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente; trombocitopenia severa, sangrado activo clínicamente

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



significativo; trastornos severos de coagulación y algunas púrpuras vasculares. Condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia o asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia.

Endocarditis séptica aguda o subaguda, lesión reciente, lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado, procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular o productos derivados del cerdo.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar dosis altas en forma concomitante con anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Cuando se emplea anestesia neuroaxial o punción espinal, el paciente corre el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes.

Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona generando hipercalcemia. A largo plazo, riesgo de osteoporosis.

Precauciones

Síndrome de coagulación blanca, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, adultos mayores, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética.

Considerar monitoreo de niveles Anti-Xa en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis, insuficiencia renal, bajo peso, obesidad mórbida, embarazadas y pediátricos.

Las dosis altas se deben usar con precaución en postquirúrgicos recientes.

Precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápida o en un grado significativo durante su uso.

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con otras heparinas.

**Reacciones adversas:**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento
	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Infrecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria
	Desconocida*	Exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento	Desconocida*	Hematoma espinal o epidural.

*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

Interacciones:

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no-esteroides o inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina.

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.

Vía de administración: Subcutánea, parenteral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Población adulta

Dosificación:

General – No administrar dalteparina por vía intramuscular.

Compatibilidad con Soluciones IV – La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar
Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos

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



(usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración

Administrar la dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia – Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas – Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.
- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas – Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.
- Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia – Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI de anti-Xa/mL.

Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía subcutánea (SC). Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI anti-Xa/mL.

Cirugía general – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.

- Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).
- Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad) – Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).

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



- Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- **Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera) -Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.**
 - Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
 - Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

Tromboprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer



- **Mes 1 – Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.**
- **Meses 2-6 – La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.**

Tabla 4: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤56	7500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500
83 a 98	15.000
≥99	18.000

Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas <50.000/mm³, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm³.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm³, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a ≥100.000/mm³, se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000-100.000/mm³

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
≤56	7500	5000	33
57 a 68	10,000	7500	25
69 a 82	12,500	10,000	20
83 a 98	15,000	12,500	17
≥99	18,000	15,000	17

Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina >3 x LIN, la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir,

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



respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica – No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10

Una vez analizada la versión 1.0 del documento de PGR se considera que cumple con los requerimientos de Invima.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181268157

3.6.6 SUERO ANTIOFÍDICO POLIVALENTE

Expediente : 20043702
Radicado : 2017055175 / 20181089633 / 20191201083
Fecha : 11/10/2019
Interesado : Instituto Nacional de Salud

Composición: Cada 10 mL de suero, neutralizan mínimo contiene 10 mg de veneno Crotalus y 70 mg de veneno Bothrops

Forma farmacéutica: Líquido inyectable

Indicaciones: El suero antiofídico polivalente está compuesto por inmunoglobulinas específicas para el tratamiento del envenenamiento causado por serpientes venenosas de la familia Viperidae, subfamilia Crotalinae de los géneros: Bothrops sp sensu lato: taya equis, equis, cuatro narices, cabeza de candado, mapaná, boquidora, mapanare, granadilla, venticuatro, barba amarilla, patoco, patoquilla, rabo de chucha, montuna, jergón, pudridora, víbora de pestaña, lora, terciopelo y Crotalus sp sensu lato: cascabel. Por reacción cruzada, cada vial neutraliza como mínimo 15 mg de veneno Lachesis muta (Ecorregión Amazónica) y 50 mg de Lachesis acrochorda (Ecorregiones Pacífica y valles interandinos).

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes alérgicos o de sensibilidad a los sueros heterólogos de origen equino, deben estar bajo estricta observación médica durante la administración del suero antiofídico polivalente.

Precauciones y advertencias:

- El suero antiofídico debe ser aplicado bajo supervisión médica constante y mediante infusión intravenosa.
- Usar solamente cuando se verifica que el accidente ofídico fue ocasionado por una serpiente venenosa y que inyectó veneno.
- Conserve el suero a temperaturas entre 2 y 8 °C, sin congelar.
- NO está indicado para accidentes ofídicos provocados por serpientes del género Micrurus ni serpientes del género Pelamis.
- El contenido debe ser límpido y transparente.
- Agítese antes de su uso.
- Una vez abierto el vial debe ser usado inmediatamente.
- NO usar después de la fecha de vencimiento.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.

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



Reacciones Adversas:

El suero antiofídico polivalente, por ser de origen heterólogo (suero equino), puede ocasionar las siguientes reacciones adversas:

a. Reacciones tempranas

Son de frecuencia variable y pueden ocurrir durante la infusión del suero antiofídico o en las primeras 24 horas después de su aplicación. Se presentan como mecanismo anafiláctico o anafilactoide; pueden ser graves y requerir cuidado médico.

Como prevención, debe solicitarse información al paciente en cuanto a antecedentes alérgicos de naturaleza diversa y al uso previo de sueros heterólogos (antiofídico, antitetánico, antirrábico). Si la respuesta del paciente es afirmativa, se debe considerar la pre-medicación con antihistamínicos y corticosteroides.

Las reacciones adversas tempranas tienen grados variables de severidad, incluyendo rubor cutáneo, urticaria, prurito, erupción cutánea, edema angioneurítico, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, fiebre, escalofrío, tos, disnea, broncoespasmo, ronquidos, crisis asmáticas e hipotensión, razón por la cual se reitera su uso bajo supervisión médica constante y preferiblemente intrahospitalaria.

En el caso de urticaria generalizada, crisis asmática, edema de glotis y choque, debe administrarse adrenalina a criterio médico; ante crisis asmáticas, se recomienda el uso de broncodilatadores inhalados o aminofilina parenteral. Una vez estabilizado el paciente del cuadro de hipersensibilidad se debe reinstaurar la seroterapia.

b. Reacciones tardías

En general son benignas y ocurren de 4 a 25 días posteriores a la administración del suero. Se caracterizan por fiebre, urticaria, artralgia, linfadenopatía, proteinuria, neuropatía, adenomegalia y raramente compromisos neurológicos y renales. Esta es la reacción conocida como "enfermedad del suero" y es tratada con analgésicos, antihistamínicos y corticoides.

Interacciones:

Ninguna medicación concomitante constituye contraindicación para el uso del suero antiofídico polivalente; sin embargo, los medicamentos en uso por parte del paciente deben ser informados al médico tratante.

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

Para el tratamiento del envenenamiento en adultos o niños se emplea la misma cantidad de suero antiofídico, acorde con la sintomatología y clasificación del accidente, diluyendo el producto en suero fisiológico o suero glucosado por vía intravenosa (adultos: en 250-500 mL). La administración de suero antiofídico deberá hacerse inmediatamente ocurra el accidente y su infusión se debe hacer sin previa prueba de sensibilidad. Se inicia el goteo a una velocidad de 10 – 15 gotas por minuto, si en 10 a 15 minutos no hay reacción adversa, se calcula la dosis establecida para el paciente finalizando la infusión en 30 – 60 minutos siempre bajo supervisión constante del equipo médico.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018038515 con el fin de:

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



Que se actualice la norma farmacológica para el producto Suero Antiofidico Polivalente de conformidad con la información declarada en los artes (caja, etiqueta e inserto) para incluir el género "Lachesis"

Se modifique la forma farmacéutica para el producto denominado Suero Antiofidico Polivalente, de tal manera que se cambie de "solución inyectable" a "solución parenteral de pequeño volumen".

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

3.6.7 HEMOFIL M

Expediente : 35076
Radicado : 20191208402
Fecha : 23/10/2019
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:

Cada vial (10mL) contiene 220-1700UI de Factor VIII de coagulación

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de la hemofilia A en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución durante el embarazo, úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Hipersensibilidad

Se han documentado reacciones por hipersensibilidad de tipo alérgico, entre las que se incluyen la anafilaxia, con Hemofil M, las cuales se han manifestado, por ejemplo, con broncoespasmo, disnea, hipotensión, dolor en el pecho, edema facial, urticaria, erupción cutánea, rubor, prurito y náusea.

Anticuerpos neutralizantes

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A. La formación de inhibidores se ha documentado sobre todo en pacientes no tratados previamente. El riesgo de formación de inhibidores se correlaciona con el grado de exposición al Factor VIII -siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición- y con otros factores genéticos y ambientales. El riesgo de formación de inhibidores depende de varios factores relacionados con las características del paciente (p. ej.: tipo de mutación del gen del Factor VIII, antecedentes familiares, origen étnico) que, según se cree, son los factores de riesgo más significativos para la formación de inhibidores.

Transmisión de agentes infecciosos

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



Hemofil M se produce a partir de plasma humano. Los productos derivados del plasma humano pueden contener agentes infecciosos, como los virus, que pueden causar enfermedades. El riesgo de transmisión de un agente infeccioso con dichos productos se ha reducido mediante la selección de los donantes de plasma en cuanto a su exposición previa a ciertos virus, de pruebas para detectar algunas infecciones virales actuales y la inactivación o eliminación de ciertos virus. Se debería valorar la conveniencia de administrar vacunas apropiadas (contra las hepatitis A y B) a pacientes que reciben con regularidad o en forma reiterada productos derivados del plasma, como Hemofil M. A pesar de estas medidas, dichos productos todavía podrían transmitir enfermedades. Este producto es un derivado de sangre humana, por lo que es imposible excluir por completo el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, como p.ej.: virus y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

Lo mismo puede suceder con virus y otros organismos patógenos desconocidos o emergentes. Se pide a los médicos y otros proveedores de cuidados de la salud que informen sobre TODAS las infecciones que, en su opinión, podrían haber sido transmitidas por este producto, a Baxalta US Inc., al 1-800-423-2090 (en Estados Unidos.). El médico debería comentar los riesgos y beneficios de este producto con el paciente.

Las personas que reciben infusiones de productos derivados de sangre o plasma pueden presentar señales o síntomas de ciertas infecciones virales, particularmente la hepatitis no A ni B. No obstante, como se explica en farmacología clínica, en un grupo de pacientes de este tipo tratados con Hemofil M ninguno tuvo señales ni síntomas de hepatitis no A ni B durante periodos de observación de tres a nueve meses.

Precauciones

La identificación del defecto de coagulación como una deficiencia de Factor VIII es fundamental antes de iniciar la administración de Hemofil M.

Inhibidores del Factor VIII

Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma o el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debería evaluar al paciente para ver si se están formando inhibidores del Factor VIII.

No se debe esperar ningún beneficio al usar este producto en el tratamiento de otras deficiencias.

Formación de anticuerpos contra proteína de ratón

Hemofil M contiene cantidades minúsculas de proteína de ratón (menos de 0,1 ng/unidad de actividad de AHF). Es posible que los pacientes tratados con Hemofil M adquieran hipersensibilidad a la proteína de ratón. No se tienen informes de casos de hipersensibilidad a la proteína de ratón.

Aumento de la frecuencia del pulso

Se debería tomar la frecuencia del pulso antes de la administración de Hemofil M y durante ésta. Si se produce aceleración significativa del pulso, generalmente basta reducir la velocidad de administración o suspender temporalmente la infusión para que los síntomas desaparezcan con prontitud.

Sensibilidad al látex

Algunos componentes utilizados en el empaque de este producto contienen látex de caucho natural, que podría causar reacciones alérgicas. Sea cauteloso cuando trate pacientes sensibles al látex de caucho natural.

Información para los pacientes

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



- Recomiende a los pacientes que informen a su médico u otro proveedor de cuidados de la salud sobre cualquier reacción adversa o problema que ocurran después de la administración de Hemofil M.
- Informe a las mujeres embarazadas y personas con trastornos inmunitarios sobre los efectos del parvovirus B19. Los síntomas de la infección por el parvovirus B19 incluyen fiebre, somnolencia, escalofríos y congestión nasal, seguidos unas dos semanas después de erupción cutánea y artralgia.
- Informe a los pacientes sobre las señales y síntomas de la hepatitis A, que pueden incluir de varios días a semanas de inapetencia, cansancio y febrícula, seguidos de náusea, vómito y dolor abdominal. Otros síntomas comunes son el oscurecimiento de la orina e ictericia. Se debe recomendar a los pacientes que consulten a su médico si se presentan tales síntomas.
- Informe a los pacientes sobre las señales iniciales de las reacciones por hipersensibilidad, como la urticaria local o generalizada, edema facial, rubor, náusea, sensación de opresión torácica, sibilancias, disnea, hipotensión y anafilaxia. Recomiende a los pacientes que suspendan el uso del producto y se comuniquen con su médico si se producen estos síntomas.

Pruebas de laboratorio

Aunque las dosis se pueden calcular con las fórmulas siguientes, se aconseja que, siempre que sea posible, se realicen pruebas de laboratorio apropiadas de muestras de plasma del paciente a intervalos adecuados para asegurarse de alcanzar y mantener niveles adecuados de AHF.

Se debe suponer que hay inhibidores si el AHF presente en el plasma del paciente no alcanza los niveles esperados o no se controla el sangrado después de administrar una dosis aparentemente. El uso de procedimientos de laboratorio apropiados permite demostrar la presencia de inhibidores y cuantificarla en unidades de AHF neutralizadas por mililitro de plasma o por volumen total estimado de plasma.

Si los niveles de inhibidores son bajos (es decir, <10 UB [unidades Bethesda]/mL) después de administrar unidades de AHF suficientes para neutralizarlos, el uso de unidades de AHF adicionales generará la respuesta esperada.

Embarazo

Categoría de embarazo C. No se han realizado estudios reproductivos en animales con Hemofil M. Tampoco se ha establecido la seguridad del uso de Hemofil M en mujeres embarazadas. Se desconoce si Hemofil M puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Durante el embarazo sólo debe administrarse Hemofil M si está claramente indicado.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso de Hemofil M en mujeres lactantes. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Se recomienda a los médicos valorar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios en cada paciente antes de recetar Hemofil M.

Sólo se debe administrar Hemofil M a mujeres lactantes si está clínicamente indicado.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas mencionadas en esta sección han sido identificadas con base en la experiencia de ensayos clínicos, realizados con Hemofil M, en pacientes tratados previamente

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



con otros concentrados de Factor VIII o productos derivados de la sangre (N = 74), y en pacientes no tratados previamente (previously untreated patients, PUP; N = 50).

Reacciones adversas en ensayos clínicos		
Clase de sistema de órganos (SOC)	Término preferido de MedDRA	Número de casos (Porcentaje de frecuencia)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del Factor VIII	3 (5,7%) ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático trastornos del sistema nervioso	Mareos	1 (0,8%)
	Cefalea	1 (0,8%)
	Disgeusia	1 (0,8%)
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia	1 (0,8%)
	Inflamación del sitio de infusión	2 (1,6%)

*En un estudio de 43 PUP evaluables y 10 pacientes mínimamente tratados (minimally treated patients, MTP), es decir, pacientes con una sola exposición a otros concentrados de Factor VIII o productos derivados de la sangre, en 3 de los 53 pacientes (5,7%) se formaron inhibidores durante el estudio.

Se administró Hemofil M a 11 pacientes no tratados previamente con Factor antihemofílico (humano). No presentaron señales de hepatitis ni de infección por VIH después de tres a nueve meses de evaluación.

En un estudio de 25 pacientes tratados con Hemofil M y controlados de tres a seis meses, no hubo datos de respuesta inmunitaria a la proteína de ratón. Se han administrado más de 1.000 infusiones de Hemofil M como parte de ensayos clínicos. En cuanto a episodios señalados, sólo se tienen informes de un episodio aislado de sensación de opresión en el pecho, uno de aturdimiento y uno más de mareos, además de un paciente que dijo sentir un sabor inusual en la boca después de cada infusión.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Además de ensayos clínicos, se tienen informes de las siguientes reacciones adversas como parte de la experiencia posterior a la comercialización del producto, enumeradas según la Clase de sistema de órganos (SOC) de MedDRA y luego por Término preferido.

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones por hipersensibilidad.

Trastornos oculares: Deterioro visual e hiperemia ocular.

Trastornos cardíacos: Cianosis, bradicardia y taquicardia.

Trastornos vasculares: Hipotensión y rubor.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Broncoespasmo, disnea, tos e hiperventilación.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, vómito, náusea y dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria, exantema, prurito e hiperhidrosis.

Trastornos generales y del sitio de administración: Edema facial, edema, escalofríos, fatiga, dolor en el pecho, dolor musculoesquelético e irritabilidad.

Interacciones: N/A

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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



Hemofil M se administra exclusivamente por vía intravenosa.

Es posible calcular la concentración máxima esperada de AHF *in vivo*, expresada como UI/dL de plasma o porcentaje (%) de lo normal, al multiplicar por dos la dosis administrada por kilogramo de peso corporal (UI/kg). Este cálculo se basa en el hallazgo clínico de Abildgaard *et al* que se sustenta en datos de un estudio en colaboración sobre la recuperación y supervivencia *in vivo* con 15 lotes de Hemofil M en 56 personas con hemofilia, en quienes la media del punto de recuperación máxima fue superior a la media del valor inicial previo a la infusión, de unos 2,0 UI/dL por UI infundida/kg de peso corporal³.

Ejemplo:

- (1) Se debería esperar que la administración de una dosis de 1.750 UI de AHF a un paciente de 70 kg, es decir, 25 UI/kg (1750/70), dé por resultado niveles máximos de $25 \times 2 = 50$ UI/dL (50% de lo normal) después de la infusión de AHF.
- (2) Se requiere concentración máxima de 70% en un niño de 40 kg. En este caso, la dosis sería de $70/2 \times 40 = 1.400$ UI.

Esquema de administración recomendado

Es necesario que un médico supervise la administración. El siguiente programa de administración se podría usar como guía.

SANGRADO		
Intensidad del sangrado	Actividad máxima de FAH requerida en sangre post infusión (como porcentaje del normal o UI/dL de plasma)	Frecuencia de la infusión
Hemartrosis temprana o sangrado muscular o de la boca	20 - 40	Iniciar infusión cada 12 a 24 horas durante 1 - 3 días, hasta que desaparezca el episodio hemorrágico según sea indicado por el dolor o se logre la curación
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante normalmente tres días o más, hasta que resuelvan el dolor y la incapacidad.
Sangrados posiblemente mortales, como las lesiones de la cabeza, sangrado de la garganta o dolor abdominal intenso.	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza
CIRUGÍA		
Tipo de operación		
Cirugía menor, lo que incluye extracciones dentales	60-80	En casi 70% de los casos bastan una infusión y terapia antifibrinolítica oral antes de que transcurra una hora
Cirugía mayor	80 -100 (preoperatoria y posoperatoria)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas según el estado de cicatrización



Si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, se debería medir el nivel de Factor VIII en el plasma y administrar una dosis de Hemofil M suficiente para lograr respuesta clínica satisfactoria.

En algunas circunstancias (p. ej.: presencia de inhibidores de título bajo), podría ser necesario administrar dosis mayores que las recomendadas para los cuidados estándar. Es posible que la terapia con Hemofil M resulte ineficaz en pacientes con título alto de inhibidores del factor VIII y se deberían considerar otras opciones terapéuticas.

La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII, la ubicación y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. El control cuidadoso de la terapia de factor es de particular importancia en los casos de cirugía mayor o episodios de sangrado posiblemente mortales.

Aunque se puede estimar la dosis mediante los cálculos indicados arriba, es recomendable, siempre que sea posible, realizar pruebas de laboratorio apropiadas en el plasma del paciente, lo que incluye una serie de ensayos de AHF a intervalos adecuados para asegurarse de que se alcancen y mantengan niveles adecuados de AHF.

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 ccsi42015079 allegado mediante radicado No. 20191208402
- Información para prescribir versión ccsi42015079 allegado mediante radicado No. 20191208402
- Declaración sucinta V2 del 2019 allegado mediante radicado No. 20191208402

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, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.8 SYNVISC

Expediente : 20003482
Radicado : 20181247820 / 20191210837
Fecha : 25/10/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 8mg de HILANO G-F 20

Forma farmacéutica:
Suspensión inyectable

Indicaciones:

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



Sustituye temporalmente y suplementa el líquido sinovial. Es eficaz en cualquier estadio de la patología articular. Es particularmente eficaz en pacientes que utilizan activa y regularmente la articulación afectada. Ha sido concebido exclusivamente para la aplicación intra-articular para el tratamiento del dolor asociado a la osteoartrosis de rodilla, cadera, tobillo y hombro.

Contraindicaciones:

No deberá inyectarse Hilano G-F 20 en la articulación en la rodilla cuando exista estasis venosa o linfática en el miembro respectivo. Hilano G-F 20 no deberá utilizarse en articulaciones infectadas o severamente inflamadas ni en pacientes que sufran enfermedades o infecciones de la piel en el área de aplicación de la inyección.

Precauciones y advertencias:

Advertencias: no inyectar intra-vascularmente. No inyectar en forma extra articular o dentro del tejido de la cápsula sinovial. Efectos adversos, generalmente en el área de la inyección han ocurrido después de la inyección extra articular de Synvisc. No debe utilizarse junto a desinfectantes que contengan sales amónicas cuaternarias para la preparación de la piel ya que el hialuronato puede precipitarse en presencia. **Precauciones:** el Hilano G-F 20 no debe utilizarse si se produce un gran exudado intra-articular antes de la inyección. Como todo proceso de invasión de la articulación, se recomienda al paciente evitar toda actividad física intensa después de la inyección intra-articular y continuar con las actividades habituales pasados algunos días. El Hilano G-F 20 no ha sido probado en mujeres embarazadas ni en menores de 18 años. El Hilano G-F 20 contiene pequeñas cantidades de proteína aviar, por lo que no se debe utilizar en pacientes con hipersensibilidad a dicha proteína.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos que pueden afectar al miembro inyectado luego de la administración intra articular de SYNVISIC son: dolor transitorio, hinchazón transitoria y/o exudación en la articulación.

En la experiencia post-comercialización se han reportado reacciones en el sitio de inyección luego de una inyección intra-articular de SYNVISIC. Las reacciones en el sitio de inyección incluyen: dolor/ sensibilidad, hematomas, hinchazón, hemorragia, prurito, enrojecimiento, rash, calor en el sitio de la inyección.

Reacciones adversas tras la comercialización

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, shock anafiláctico y angioedema.

Se han reportado casos de inflamación aguda después de una inyección intra articular de SYNVISIC; la cual se caracteriza por dolor en las articulaciones, hinchazón, derrame y a veces calor y/ o rigidez de las articulaciones. El análisis del líquido sinovial revela fluido aséptico sin cristales. Esta reacción responde a menudo a los pocos días de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), esteroides intraarticulares y/ o artrocentesis.

El beneficio clínico del tratamiento puede ser visible aún después de tales reacciones.

Interacciones: N/A

Vía de administración: Inyección intra-articular

Dosificación y Grupo etario:

El régimen de dosis de SYNVISIC depende de la articulación que se esté tratando.

Osteoartrosis de rodilla:

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



El régimen de tratamiento recomendado consiste en una serie de tres inyecciones de 2 ml en la rodilla, con una semana de separación entre ellas. Para obtener el máximo efecto, es esencial la administración de la serie completa, es decir, las tres inyecciones. La dosis máxima recomendada es de dos series de tres inyecciones cada una administrada en 6 meses y con un mínimo de 4 semanas entre regímenes de tratamiento.

Osteoartritis de cadera / tobillo / hombro:

El régimen de tratamiento inicial recomendado es una sola inyección de 2 ml. Sin embargo, si tras esa inyección no se logra el alivio sintomático adecuado, se recomienda aplicar una segunda inyección de 2 ml. Los datos clínicos han demostrado que los pacientes se benefician de esta segunda inyección si se administra entre uno y tres meses después de la primera.

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. 2019012114 emitido mediante Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, 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 versión CCDS v 3.0 - 14 ABR 2014 allegado mediante radicado No. 20181247820
- Información para prescribir versión CCDS v 3.0 - 14 ABR 2014 allegada mediante radicado No. 20181247820

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, que cita:

“**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia es un dispositivo médico de riesgo III, teniendo en cuenta que la acción principal es mecánica y su indicación de uso es el reemplazo de líquido sinovial, lo anterior acorde al concepto del Acta No. 01 de 2018 Conjunta SEMNNIMB- SEDMRDI.”

3.6.9 FLEBOGAMMA 10% DIF solución para perfusión 5 g / 50 ml

Expediente : 20069838
Radicado : 20191211368
Fecha : 28/10/2019
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:
Cada 50 mL contiene 5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

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



Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. 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

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



deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Acta No. 01 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. 01 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® 10% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 10% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.



Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza

Frecuentes:

- taquicardia (aceleración de actividad 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
- disminución de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos

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



- 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

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



- estado nervioso
- síndrome seudogripal
- malestar
- edema periférico
- descenso de la hemoglobina
- aumento del ritmo cardiaco

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Immunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la

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



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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios 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. 20191211368

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, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.10 FLEBOGAMMA 10% DIF solución para perfusión 10 g / 100 ml

Expediente : 20060125
Radicado : 20191211346
Fecha : 28/10/2019
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:

Cada 10 mL contienen 10 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.

Acta No. 01 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) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. 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 glucemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.



En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- 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

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



- 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
- 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.

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



En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 10% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).



- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza

Frecuentes:

- taquicardia (aceleración de actividad 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
- 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)

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



- 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

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



- descenso de la hemoglobina
- aumento del ritmo cardiaco

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de

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



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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios 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. 20191211346

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, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.11 FLEBOGAMMA 5% DIF solución para perfusión 5 g / 100 ml

Expediente : 20060118
Radicado : 20191211386
Fecha : 28/10/2019
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:
Cada 100 mL contienen 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.

Acta No. 01 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 glucemia 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

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



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 tromboticos y tromboembolicos 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 tromboembolicos se encuentran los pacientes que presentan:

- 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

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



- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con

IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV. Síndrome de meningitis aséptica

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



Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.



Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares

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



- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

Acta No. 01 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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios 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. 20191211386

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, laboratorio Fisicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.12 FLEBOGAMMA 5% DIF solución para perfusión 10 g / 200 ml

Expediente : 20071511
Radicado : 20191211405
Fecha : 28/10/2019
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:
Cada 200 mL contienen 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.

Acta No. 01 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) 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. 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. 01 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

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

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



- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con

IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

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



Síndrome de meningitis aséptica Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV. A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.



Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares

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



- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

Acta No. 01 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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios 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. 20191211405

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, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

**3.6.13 KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL
KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL**

Expediente : 20058197
Radicado : 20191059538 / 20191212645
Fecha : 29/10/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 100 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para la extracción de 5 ml con 20 mg/ml de Trastuzumab emtansina.

Cada vial contiene 160 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para la extracción de 8 ml con 20 mg/ml de Trastuzumab emtansina.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Carcinoma de mama metastásico (CMm)

Kadcyla en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico irresecable que hayan recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano.

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



Contraindicaciones:

Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (T-DM1) o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Los pacientes tratados con Kadcyla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con Kadcyla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyla en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con Kadcyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyla sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de Kadcyla en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con Kadcyla en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de Kadcyla. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 Posología y forma de administración.

No se ha estudiado Kadcyla en pacientes con transaminasas séricas >2.5 veces el LSN o de bilirrubina total >1.5 veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcyla en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y bilirrubina total concomitante >2 veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) en pacientes tratados con Kadcyla. La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de HNR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (CT) del hígado pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de HNR, el tratamiento con Kadcyla ha de suspenderse definitivamente.

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



Kadcyla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyla.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcyla corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda <40% en pacientes tratados con Kadcyla; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyla y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyla en pacientes con una FEVI <50%, previo a la iniciación del tratamiento. Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyla en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con Kadcyla en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcyla se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (v. 2.6 Reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe interrumpirse el tratamiento con Kadcyla. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcyla.

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con Kadcyla se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

Hemorragia

Con el tratamiento con Kadcyla se han notificado casos de eventos hemorrágicos, incluidas hemorragias en el sistema nervioso central, respiratorias y gastrointestinales. Algunos de estos eventos hemorrágicos tuvieron un desenlace mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante o tratamiento antiplaquetario o presentaban trombocitopenia; en otros casos, no había otros factores de riesgo conocidos. Cuando, desde el punto de vista médico, sea preciso el uso concomitante estos fármacos, deberán usarse con precaución y considerarse la necesidad de un control adicional.

Trombocitopenia

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con Kadcyla en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Durante el tratamiento con Kadcyla debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda

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



controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de Kadcyly. No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcyly hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con Kadcyly se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial. En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcyly debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos con Kadcyly se han observado reacciones secundarias a una extravasación. Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de Kadcyly. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Kadcyly en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Kadcyly se ha evaluado en más de 1871 pacientes en estudios clínicos. En la tabla 6 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcyly en los estudios clínicos.

Categorías de frecuencia utilizadas en este apartado: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 6. Resumen de las RA en los pacientes tratados con Kadcyly Reacción adversa (MedDRA)

Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 1871	Grado 3-5 (%) n = 1871	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	24,9	8,7	Muy frecuente
Anemia	14,6	3,8	Muy frecuente
Neutropenia	8,1	2,6	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo	2,2	0,4	Frecuente
Trastornos oculares			
Sequedad ocular	5,7	0,0	Frecuente
Lagrimación aumentada	4,1	0,0	Frecuente
Visión borrosa	4,0	0,0	Frecuente
Conjuntivitis	3,8	0,0	Frecuente



Trastornos gastrointestinales			
Nauseas	40,0	0,8	Muy frecuente
Estreñimiento	23,7	0,4	Muy frecuente
Vómitos	19,9	1,0	Muy frecuente
Diarrea	19,2	0,7	Muy frecuente
Sequedad de boca	16,0	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	15,9	0,9	Muy frecuente
Estomatitis	15,4	0,1	Muy frecuente
Dispepsia	8,0	0,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Fatiga	36,8	2,5	Muy frecuente
Pirexia	23,0	0,2	Muy frecuente
Astenia	16,3	1,1	Muy frecuente
Escalofríos	10,3	≤0,1	Muy frecuente
Edema periférico	8,1	0,1	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Insuficiencia hepática	0,1	0,1	Poco frecuente
Hiperplasia regenerativa nodular	0,1	0,0	Poco frecuente
Hipertensión portal	0,3	0,1	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad a fármacos	2,6	0,1	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección urinaria	11,9	0,4	Muy frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la infusión	4,0	0,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Aminotransferasas elevadas	24,2	7,2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	5,3	0,5	Frecuente

Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	11,0	2,4	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	35,5	2,4	Muy frecuente
Artralgias	18,9	0,6	Muy frecuente
Mialgias	12,9	0,3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	28,1	0,6	Muy frecuente
Neuropatía periférica	22,8	1,3	Muy frecuente
Mareos	9,5	0,2	Frecuente
Disgeusia	6,4	0,0	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	11,7	0,2	Muy frecuente

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



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	24,3	0,4	Muy frecuente
Tos	19,5	0,1	Muy frecuente
Disnea	13,4	1,5	Muy frecuente
Neumonía	0,7	0,1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema	12,4	0,3	Muy frecuente
Prurito	6,0	≤0,1	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia	34,8	2,2	Muy frecuente
Hipertensión arterial	6,5	1,7	Frecuente

Alteraciones analíticas

En la tabla siguiente se recogen las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcyly en el estudio clínico TDM4370g/BO21977.

Tabla 7. Alteraciones analíticas en pacientes del estudio TDM4370g/BO21977

Alteraciones analíticas		Trastuzumab emtansina	
Todos los grados (%)		Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticas			
Bilirrubina elevada	21	<1	0
ASAT elevada	98	8	<1
ALAT elevada	82	5	<1
Hematológicas			
Recuento plaquetario disminuido	85	14	3
Hemoglobina disminuida	63	54	1
Recuento de neutrófilos disminuido	41	4	<1
Potasio			
Potasio disminuido	35	3	<1

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con Kadcyly no se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas en el ser humano. Estudios in vitro del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450 in vitro. La coadministración de Kadcyly con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma administración



Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyly (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

Kadcyly debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcyly deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Kadcyly debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (i.v.). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcyly es de 3,6 mg/kg administrados en infusión i.v. cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de efectos secundarios inaceptables.

La dosis inicial se administrará en una infusión i.v. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcyly pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcyly debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión. Se suspenderá Kadcyly en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyly, según las pautas que se presentan en las tablas 1-5.

Tabla 1. Pauta de reducción posológica

Pauta de reducción posológica	Dosis
Dosis inicial	3,6 mg/kg
Primera reducción de la dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	2,4 mg/kg
Necesidad de nueva reducción posológica	Suspender el tratamiento

Tabla 2. Pautas para modificar la dosis por elevación de las transaminasas (ASAT/ALAT)

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



Grado 2 ($>2,5$ a ≤ 5 veces el LSN)	Grado 3 (>5 a ≤ 20 veces el LSN)	Grado 4 (>20 veces el LSN)
Administrar la misma dosis	No administrar Kadcylla hasta que ASAT/ALAT retornen a un grado ≤ 2 y reducir entonces la dosis en un nivel.	Retirar Kadcylla

ALAT = alanina-aminotransferasa; ASAT = aspartato-aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad

Tabla 3. Pautas para modificar la dosis por hiperbilirrubinemia

Grado 2 ($>1,5$ a ≤ 3 veces el LSN)	Grado 3 (>3 a ≤ 10 veces el LSN)	Grado 4 (>10 veces el LSN)
No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total retorne a un grado ≤ 1 y administrar entonces la misma dosis.	No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total retorne a un grado ≤ 1 y reducir entonces la dosis en un nivel.	Retirar Kadcylla

Tabla 4. Pautas para modificar la dosis por trombocitopenia

Grado 3 25.000 a $<50.000/mm^3$	Grado 4 $<25.000/mm^3$
No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas retorne a un grado ≤ 1 ($\leq 75.000/mm^3$), y luego tratar con el mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas retorne a un grado ≤ 1 ($\leq 75.000/mm^3$), y luego reducir un nivel de dosis.

Tabla 5. Modificaciones de la dosis por disfunción ventricular izquierda

ICC sintomática	FEVI $<40\%$	FEVI de 40% a $\leq 45\%$ y disminución $\geq 10\%$ respecto al valor inicial	FEVI de 40% a $\leq 45\%$ y disminución $<10\%$ respecto al valor inicial	FEVI $> 45\%$
Retirar Kadcylla	No administrar Kadcylla. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es $<40\%$, retirar Kadcylla	No administrar Kadcylla. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas siguientes. Si la FEVI no ha retornado dentro del 10% de los puntos del valor basal, retirar Kadcylla.	Continuar el tratamiento con Kadcylla. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas.	Continuar el tratamiento con Kadcylla.

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

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



La dosis de Kadcylyl no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Pautas posológicas especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis de Kadcylyl en pacientes ≥ 65 años (v. 2.5.4 Uso en geriatría).

Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Kadcylyl en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcylyl en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para saber si puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcylyl no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcylyl.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011943 emitido mediante Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

1. Evaluación farmacológica
2. Inserto Versión CDS 7.0 de Marzo de 2017 allegado mediante radicado No. 20191059538
3. Información para prescribir Versión CDS 7.0 de Marzo de 2017 allegada mediante radicado No. 20191059538

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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 TISSEEL LYO

Expediente : 20002154
Radicado : 20191214728
Fecha : 31/10/2019
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:
Componente 1:

Polvo de Tisseel: Fibrinógeno (humano) 91,0 mg (72 – 110 mg contenido en 96-125 mg de proteína total)

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



Solución de Aprotinina: Aprotinina acetato (sintética) 3000 KIU/ml
[*1800 Kallidinogenase Inactivator Units (KIU) corresponden a 1 European Pharmacopoeia Unit (EPU)]

Componente 2:

Polvo de Trombina: Trombina humana 500 IU/mL

Solución de Cloruro de Calcio: Cloruro de calcio dihidrato 40 µmol/ml

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de sostén cuando las técnicas quirúrgicas estándar parecen ser insuficientes.

- Para mejorar la hemostasia.
- Como sellador de tejido, a fin de mejorar la curación de la herida o reforzar suturas en cirugía vascular, anastomosis gastrointestinales, neurocirugía e intervenciones quirúrgicas en que pueda haber contacto con líquido cefalorraquídeo o la duramadre (por ejemplo, cirugías ORL, oftálmica y vertebral).
- Como sellador de tejidos para mejorar la adherencia de tejidos separados (por ejemplo colgajos hísticos, injertos, injertos parciales de piel, injertos de malla).

Se ha probado la eficacia en pacientes completamente heparinizados.

Contraindicaciones:

La aplicación de Tisseel Lyo solamente no está indicada en el tratamiento de hemorragias masivas o hemorragias arteriales o venosas masivas.

Tisseel Lyo no está indicado para el reemplazo de suturas de piel para cerrar heridas quirúrgicas.

Tisseel Lyo no debe aplicarse por vía intravascular. La aplicación intravascular puede provocar eventos tromboembólicos con compromiso de vida.

Queda contraindicada la administración intravenosa de los productos que contienen Aprotinina según los criterios de la Disposición N° 6628/2007 de la ANMAT. Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para uso epiesional únicamente. No aplicar vía intravascular. La aplicación intravascular puede provocar eventos tromboembólicos con compromiso de vida. Debe tenerse precaución cuando se aplique el sellante utilizando gas presurizado.

- Cualquier aplicación de gas presurizado está asociada con un riesgo potencial de embolismo gaseoso, ruptura del tejido o atrapamiento gaseoso con compresión, lo cual puede comprometer la vida.
- Tisseel Lyo no debe ser utilizado con el sistema Easy Spray /Spray Set en áreas corporales cerradas.
- Tisseel Lyo sólo debe rociarse sobre áreas visibles.
- Tisseel Lyo debe aplicarse como una fina capa. El exceso puede interferir negativamente con la eficacia del producto y el proceso de sanado de la herida.

Se han registrado casos de embolia gaseosa con el uso de dispositivos con reguladores de presión para la aplicación de TISSEEL LYO. Este evento parece estar relacionado con el

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



uso de dispositivos aspersores a presiones mayores a las recomendadas y la una distancia cercana a la superficie del tejido. Este riesgo parece mayor cuando los sellantes de fibrina son aplicados en spray con aire en comparación con el CO₂, por lo cual Tisseel Lyo no puede ser excluido cuando es rociado en una herida abierta.

Cuando se aplique Tisseel Lyo con un dispositivo aspersor, la presión debe estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante del dispositivo y se debe precaver al usuario sobre la aplicación de Tisseel Lyo con dispositivos fabricados por otros fabricantes y no aprobados para el uso con TISSEEL LYO. Ante la ausencia de otras indicaciones, se recomienda que la presión no exceda los 1.4 – 1.7 bars. Ante la ausencia de otras indicaciones, Tisseel Lyo no debe aplicarse a una distancia menor de 10 – 15 cm de la superficie del tejido. Se debe monitorear cambios en la presión sanguínea, pulso, saturación de oxígeno y CO₂ cuando se administre Tisseel Lyo debido al riesgo de embolia gaseosa.

Antes de la administración de Tisseel Lyo se tendrá cuidado de cubrir todas las partes del cuerpo por fuera del área a tratar, de modo de evitar la adherencia hística en sitios no deseados.

Si se aplica Tisseel Lyo sobre áreas confinadas (por ejemplo: cerebro, médula espinal) debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones compresivas.

Para asegurar la adecuada mezcla de los componentes del sellante y la trombina, las primeras gotas del producto de la cánula de aplicación deben ser desechadas y descartadas previas al uso.

Tal como sucede con cualquier producto que contenga proteínas, no se excluyen las reacciones de hipersensibilidad. La aplicación intravascular puede aumentar la probabilidad y severidad de reacciones agudas de hipersensibilidad en pacientes susceptibles.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas con Tisseel Lyo (también fatales, incluyendo shock anafiláctico). Entre los signos de reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse urticaria, urticaria generalizada, opresión torácica, bradicardia, taquicardia, sibilancias, hipotensión, enrojecimiento, broncoespasmo, disnea, náusea, angioedema, prurito, eritema, parestesia. Si se observan estos síntomas la administración debe interrumpirse de inmediato y se deben aplicar las medidas estándar para el tratamiento del shock. El producto sobrante debe ser removido del sitio de aplicación.

Tisseel Lyo contiene aprotinina (sintética). En caso de aplicación local estricta, el riesgo de reacción anafiláctica está relacionado con la presencia de aprotinina. El riesgo parece ser mayor en los casos donde el paciente ya había sufrido una exposición previa, incluso si había sido bien tolerada. Es por ello que cualquier uso de aprotinina, o productos que contengan aprotinina debe ser registrado en la historia médica del paciente.

Como la aprotinina sintética es estructuralmente idéntica a la aprotinina bovina, el uso de Tisseel Lyo en pacientes alérgicos a la aprotinina bovina debe ser cuidadosamente evaluado.

En dos estudios retrospectivos no aleatorios realizados en cirugías de bypass arterial coronario (CABG), los pacientes que recibieron sellador de fibrina mostraron un riesgo aumentado de mortalidad, en grado estadísticamente significativo. En tanto estos estudios no pudieron proporcionar la determinación de una relación causal, no puede excluirse el incremento del riesgo asociado con el uso de TISSEEL (Sellador de Fibrina VH S/D) en dichos pacientes. En consecuencia, se tendrá un cuidado adicional a fin de evitar la administración intravascular inadvertida de este producto.

Debe evitarse la inyección en la mucosa nasal, ya que pueden presentarse complicaciones tromboembólicas en la región de la arteria oftálmica.

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



La inyección de Tisseel Lyo en tejidos blandos comporta el riesgo de daño hístico local.

Tisseel Lyo solo debe aplicarse como una capa fina. Un grosor excesivo del coágulo de fibrina puede afectar negativamente la eficacia del producto y el proceso de curación de la herida.

El polisorbato 80 puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo dermatitis de contacto).

Las medidas estándar para prevenir infecciones que podrían ser transmitidas por productos médicos preparados a partir de sangre o plasma humanos comprenden la selección de donantes, el examen de las donaciones individuales y de los conglomerados de plasma en busca de determinados marcadores de infección y la ejecución de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción virales. Pese a ello, cuando se administran productos medicinales fabricados a partir de sangre o plasma humanos, no pueden excluirse por completo las enfermedades infecciosas producidas por la transmisión de agentes infectantes – incluso de naturaleza hasta ahora desconocida. Estas medidas se consideran efectivas respecto de virus encapsulados, como el VIH, VHB y VHC, así como para el virus no encapsulado VHA. Las medidas pueden ser de eficacia limitada contra algunos virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede tener serias consecuencias en las mujeres embarazadas (infección fetal) y en sujetos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo anemia hemolítica). En interés de los pacientes se recomienda que cada vez que se administre Tisseel Lyo se documente el nombre y el número de lote del producto, de manera de poder vincular paciente y producto.

No deben utilizarse preparaciones que contengan celulosa oxidada junto con Tisseel Lyo.

Reacciones adversas:

En raros casos, en pacientes tratados con selladores de fibrina / hemostáticos pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden inducir angioedema, quemazón y picazón en el sitio de aplicación, bradicardia, broncoespasmo, escalofríos, dificultades respiratorias, eritema transitorio (“rubor facial”), urticaria generalizada, cefaleas, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, prurito, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancias). En casos aislados, estas reacciones pueden progresar hasta la anafilaxia severa. Dichas reacciones pueden ser observadas especialmente si el preparado se aplica en forma repetida o si se lo administra a pacientes de los que se sabe que son hipersensibles a la aprotinina o a otro componente del producto.

Incluso si el tratamiento repetido con Tisseel Lyo fue bien tolerado, la administración consecutiva de Tisseel Lyo o la administración sistémica de aprotinina pueden provocar reacciones anafilácticas severas.

En raros casos puede tener lugar la aparición de anticuerpos contra componentes del sellador de fibrina / hemostático.

La inyección intravascular inadvertida puede dar por resultado eventos trombo- embólicos y coagulación intravascular diseminada. Por otra parte, existe el riesgo de una reacción anafiláctica.

Otras Reacciones

Otras reacciones adversas asociadas con productos sellantes/hemostáticos de fibrina incluyen: manifestaciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas, irritación en el sitio de aplicación, incomodidad en el pecho, escalofríos, dolor de cabeza, letargo, inquietud y vómitos.



Otras reacciones adversas asociadas con la clase de hemostático sellador de fibrina incluyen embolia de aire o gas cuando se utilizan dispositivos con aire comprimido o gas. Este evento parece estar relacionado con el uso del dispositivo en aerosol a las presiones más altas que las recomendadas y en proximidad cercana a la superficie del tejido.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios interaccionales formales. De modo similar a productos o soluciones de trombina comparables, el producto puede desnaturalizarse luego del contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo soluciones antisépticas). Se tendrá cautela en remover dichas sustancias tanto como sea posible antes de aplicar el producto.

Vía de administración: Epilesional

**Dosificación y Grupo etario:
Posología**

La dosis a aplicar y la frecuencia de la administración de Tisseel Lyo siempre están en función de los requerimientos clínicos del paciente.

La dosis a aplicar depende de diversas variables, entre ellas el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área afectada, la modalidad de aplicación que se intenta y el número de aplicaciones.

La aplicación del producto debe ser individualizada por el médico tratante. En estudios clínicos se administraron dosis de 4 a 20 ml. Para ciertos procedimientos (por ejemplo traumatismos hepáticos o el sellado de grandes superficies quemadas) pueden requerirse volúmenes mayores.

La cantidad de producto a aplicar al comienzo del tratamiento debe ser adecuada a la estructura anatómica o el tamaño del área a tratar, y suficiente como para cubrir por entero el área proyectada de aplicación. De ser necesario, la aplicación puede repetirse. Sin embargo, se debe evitar la reaplicación de Tisseel Lyo sobre áreas donde pre-exista una capa de Tisseel Lyo polimerizado ya que Tisseel Lyo no se adhiere a la capa polimerizada.

Como guía para el sellado de superficies, 1 envase de Tisseel Lyo de 2 ml (es decir, solución de Tisseel Lyo más 1 ml de solución de trombina) será suficiente para un área de por lo menos 10 cm².

Cuando se aplica Tisseel Lyo mediante rociado, la misma cantidad será suficiente para cubrir áreas considerablemente más grandes, dependiendo de la indicación específica y el caso individual.

Se recomienda que, para evitar la formación de tejido de granulación en exceso y asegurar la absorción gradual del sellador de fibrina solidificado, se aplique una capa de Tisseel Lyo tan delgada como sea posible.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en población pediátrica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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



- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado No. 20191214728

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, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.15 INFANRIX -IPV-HIB (DTPA-IPV+HIB)

Expediente : 230249
Radicado : 20191050221 / 20191099319 / 20191102205 / 20191217276
Fecha : 05/11/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada dosis (0,5 mL) contiene:

Toxoide diftérico: no menos de 30 UI (25 Lf)
Toxoide tetánico: no menos de 40 UI (10 Lf)

Antígenos de Bordetella pertussis
Toxoide de la tosferina (PT): 25µg
Hemaglutinina filamentosa (FHA) 25µg
Pertactina (PRN): 8µg

Virus de la polio inactivados (IPV)
tipo 1 (cepa Mahoney) 40 unidades antigénicas D
tipo 2 (cepa MEF-1) 8 unidades antigénicas D
tipo 3 (cepa Saukett) 2 unidades antigénicas D

Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b
(polirribosilribitol fosfato, PRP) 10µg

conjugado al toxoide tetánico
como proteína portadora aproximadamente 25µg

Forma farmacéutica: Polvo y suspensión para suspensión inyectable

Indicaciones:

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.

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



Está contraindicado si el niño ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida que ocurra dentro de los 7 días siguientes a una vacunación previa de una vacuna que contenga pertussis.

Precauciones y advertencias:

Es buena práctica médica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente con relación a una vacunación previa y la posible aparición de reacciones indeseables) y un examen clínico.

Como con otras vacunas, la administración de Infanrix -IPV+Hib debe postergarse en sujetos con enfermedad febril aguda severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Infanrix -IPV+Hib debe administrarse con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que puede ocurrir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Infanrix-IPV+Hib contiene trazas de neomicina y polimixina, por lo que la vacuna debe ser usada con cautela en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de estos antibióticos.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe tenerse siempre disponible el tratamiento médico y supervisión adecuados en el caso infrecuente de producirse una reacción anafiláctica, posterior a la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

No se recomienda el uso de Infanrix-IPV+Hib en adultos, adolescentes o niños de más de 5 años de edad.

Al igual que con todas las vacunas contra difteria, tétanos, y pertussis, la vacuna debe ser administrada por inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo. Es preferible que cada dosis subsecuente se aplique en lugares alternos.

Puede no obtenerse la respuesta inmunológica esperada después de la vacunación en pacientes con inmunosupresión, por ejemplo, pacientes con terapia inmunosupresora.

Si cualquiera de estas reacciones ocurre en una relación temporal a la aplicación de una vacuna que contiene DTP, se debe considerar cuidadosamente la decisión de administrar dosis subsecuentes de vacuna que contenga componente de pertussis. Estas reacciones incluyen:

- temperatura de ≥ 40.0 °C (rectal) dentro de las 48 horas de la vacunación, que no se deba a otra causa identificable;
- colapso o estado similar al "shock" (episodio hipotónico-hiporreactivo) en las primeras 48 horas de vacunación;
- llanto persistente, inconsolable que dure ≥ 3 horas, dentro de las primeras 48 horas de vacunación;
- convulsiones con o sin fiebre, en los primeros 3 días siguientes a la vacunación.

Sin embargo, debido a que estas reacciones no están asociadas a secuela permanente, puede haber circunstancias como una alta incidencia de pertussis, donde los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la pertussis (Pa o Pw) hasta que se haya corregido o estabilizado la condición. Sin embargo, la



decisión de administrar la vacuna pertussis deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

No se consideran contraindicaciones una historia de convulsiones febriles, historia familiar de convulsiones, historia familiar de síndrome de muerte súbita del lactante o historia familiar de un suceso adverso después de DTP, IPV y/o vacunación Hib.

La infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación.

Se ha descrito la excreción del antígeno de polisacárido capsular en la orina posterior a la aplicación de vacunas Hib y, por lo tanto, es posible que la detección de antígeno no tenga valor de diagnóstico en caso de sospecha de enfermedad por Hib dentro de 1 a 2 semanas de la vacunación.

Infanrix™-IPV+Hib no se debe administrar de forma intravenosa en ningún caso.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe evitar ni retrasar.

Reacciones adversas:

- Datos de Ensayos Clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 3500 pacientes.

Como se ha observado en DTPa y las combinaciones que lo contienen, se ha comunicado un aumento en la reactogenicidad local y fiebre después de la vacunación de refuerzo con Infanrix-IPV+Hib, respecto del esquema primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$
Muy raras:	$< 1/10,000$

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infecciones de las vías respiratorias superiores

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

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

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



Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Poco frecuentes: tos, bronquitis, rinorrea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómito

Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos

Poco frecuentes: exantema, urticaria

Raras: prurito, dermatitis

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: reacciones en el sitio de inyección como dolor y enrojecimiento, edema local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección incluyendo induración, edema local en el sitio de inyección (> 50 mm)¹

Poco frecuentes: fiebre² $> 39.5^{\circ}\text{C}$, fatiga, edema difusa de la extremidad inyectada, que ocasionalmente involucra la extremidad adyacente¹

- Datos de post-comercialización

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Trombocitopenia⁴

Trastornos inmunológicos

Reacciones alérgicas (incluyendo anafilácticas³ y anafilactoides)

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones (con o sin fiebre), colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Apnea³

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Edema angioneurótico³

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Edema de toda la extremidad inyectada¹, vesículas en el sitio de inyección³

¹Es más probable que los niños tratados en la primera dosis con vacunas contra la tosferina acelular padezcan reacciones de edema después de la vacunación de refuerzo en comparación con los niños tratados inicialmente con vacunas de células completas. Estas reacciones se resuelven en un promedio de 4 días.

²frecuente con la vacunación de refuerzo

³se ha informado con las vacunas que contienen DTPa de GSK

⁴ informado con vacunas D y T



Interacciones:

Como es práctica común en la vacunación pediátrica coadministrar diferentes vacunas en la misma sesión, Infanrix-IPV+Hib puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B.

La vacuna Infanrix-IPV+Hib reconstituida y una vacuna inyectable diferente, deben ser administradas en distintos lugares de inyección.

Como con otras vacunas, podría no obtenerse una respuesta adecuada en pacientes que reciben terapia inmunosupresora o con inmunodeficiencia.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El esquema primario de vacunación consiste en tres dosis en los primeros 6 meses de vida y puede comenzar desde la edad de dos meses. Se deberá respetar un intervalo de por lo menos un mes entre las dosis subsecuentes.

Se recomienda una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, con un intervalo de al menos 6 meses después de terminar el esquema primario de vacunación.

Método de administración

Infanrix -IPV+Hib se aplica como inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo.

Es preferible alternar las zonas en las siguientes dosis.

Infanrix -IPV+Hib se debe administrar con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que en estos sujetos puede ocurrir sangrado después de una inyección intramuscular. Deberá presionarse firmemente el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011942 emitido mediante Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto GDS 12/IPI 08 (29/09/2016) allegado mediante radicado No. 20191050221
- Información para prescribir GDS 12/IPI 08 (29/09/2016) allegado mediante radicado No. 20191050221

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 CEREZYME® 400U

Expediente : 20013754
Radicado : 20191217299 / 20191225577
Fecha : 15/11/2019

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



Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 400U de Imiglucerasa

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cerezyme (imiglucerasa) está indicado para el uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática (Tipo 1) o neuropática crónica (Tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones:

- Anemia tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro;
- trombocitopenia;
- enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de Vitamina D; hepatomegalia o esplenomegalia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Los datos actuales utilizando un ELISA de cribado seguido de un ensayo de radioinmunoprecipitación de confirmación sugieren que, durante el primer año de tratamiento, se forman anticuerpos IgG frente a imiglucerasa en aproximadamente el 15% de pacientes tratados. Parece que la formación de anticuerpos IgG es más probable dentro de los 6 meses iniciales de tratamiento, siendo rara la formación de anticuerpos frente a Cerezyme después de 12 meses de tratamiento. Se recomienda vigilar periódicamente a los pacientes en quienes se sospecha que existe una disminución de la respuesta al tratamiento para determinar si se produce formación de anticuerpos IgG frente a la imiglucerasa.

Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad (ver sección 3.8). Si un paciente experimenta una reacción sospechosa de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas para detectar anticuerpos frente a imiglucerasa. Tal y como sucede con cualquier producto proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad grave de tipo alérgico, aunque esto ocurre raramente. En caso de que se produzcan estas reacciones, se recomienda detener inmediatamente la administración de Cerezyme y administrar un tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse las prácticas médicas habituales para el tratamiento de emergencia.

Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad a Ceredase (alglucerasa) deben ser tratados con precaución cuando se administra Cerezyme (imiglucerasa).

Sodio

Este medicamento contiene sodio y se administra mediante una solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9 % (ver la sección 6.6), lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

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



Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencias, frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/100$) y raras ($1/10.000$ a $< 1/1000$) en la siguiente tabla. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla de reacciones adversas

Clasificación de órganos del	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, cefalea, parestesia*	
Trastornos cardiacos		Taquicardia*, cianosis*	
Trastornos vasculares		Sofocos*, hipotensión*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea*, tos*		
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas, dolor cólico abdominal, diarrea	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad		Reacciones anafilactoides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria/angioedema*, prurito*, erupción cutánea*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, lumbalgia*	

Acta No. 01 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		Molestias en el lugar de la perfusión, ardor en el lugar de la perfusión, hinchazón en el lugar de la perfusión, absceso estéril en el lugar de la perfusión, molestias torácicas*, fiebre, escalofríos, fatiga	
---	--	---	--

Se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad (marcados con * en la tabla superior), en general, en aproximadamente el 3% de pacientes. La aparición de tales síntomas se ha producido durante las perfusiones o poco después de ellas. Estos síntomas generalmente responden a un tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan la perfusión del producto y que se pongan en contacto con su médico si aparecen estos síntomas

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.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El manejo de la enfermedad debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

Cerezyme® (imiglucerasa inyectable) se administra por infusión intravenosa en un lapso de 1-2 horas. La dosis deberá ser individualizada para cada paciente. Se ha demostrado la eficacia de varios regímenes de dosificación con respecto a algunas o todas las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad. Las dosis iniciales varían desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces por semana hasta 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La mayoría de los datos disponibles se refiere a la dosis de 60 U/kg cada 2 semanas, la cual ha conseguido una mejora de los parámetros hematológicos y viscerales en 6 meses de tratamiento y el empleo continuado ha detenido la progresión de la afectación ósea o la ha mejorado. La administración de dosis tan bajas como 15 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas

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



ha demostrado que mejora la organomegalia y los parámetros hematológicos, pero no los óseos. La frecuencia de infusión habitual es de una vez cada dos semanas; esta es la frecuencia de infusión para la que se dispone de más datos.

El grado de severidad de la enfermedad podrá dictar que el tratamiento sea iniciado a una dosis relativamente alta o administrado con relativamente mayor frecuencia. Ajustes en la dosis deberán realizarse de manera individual, y puede aumentar o disminuir, basándose en el logro de los objetivos terapéuticos determinados por medio de exhaustivas evaluaciones de rutina de las manifestaciones clínicas del paciente.

Población pediátrica

No es necesaria una dosis de ajuste para la población pediátrica.

No se ha demostrado la eficacia de Cerezyme sobre los síntomas neurológicos de los pacientes con enfermedad de Gaucher neuropática crónica y no se puede recomendar un régimen posológico especial para dichas manifestaciones.

Forma de administración

Cerezyme® deberá almacenarse a 2-8°C. Después de su reconstitución, Cerezyme® debe ser inspeccionado visualmente previo a su uso. Dado que es una solución proteica, ocasionalmente puede ocurrir una ligera floculación (que se describe como fibras translúcidas delgadas) luego de su dilución. La solución diluida puede filtrarse a través de un filtro de baja unión a proteínas de 0,2 µm conectado a una línea intravenosa durante su administración. Cualquier frasco que contenga partículas opacas o que se encuentre decolorado no deberá utilizarse.

NO UTILICE Cerezyme® luego de la fecha de expiración indicada en el frasco.

En el día de uso, después de determinar la cantidad correcta de Cerezyme® a ser administrada al paciente, el número apropiado de frascos se reconstituye cada uno con agua estéril para inyectables, USP. Las concentraciones y volúmenes de administración finales se proveen en la siguiente tabla:

	Frasco de 400 Unidades
Agua estéril para reconstitución	10,2 mL
Volumen final de producto reconstituido	10,6 mL
Concentración luego de la reconstitución	40 U/mL
Volumen extraíble	10,0 mL
Unidades de enzima en el volumen final	400 unidades

Un volumen nominal de 10 mL es extraído de cada frasco de 400 unidades. La cantidad apropiada de Cerezyme® para cada paciente es diluida con cloruro de sodio para inyectables al 0,9%, USP, hasta un volumen final de 100-200 mL.

La dosis deberá diluirse utilizando técnicas asépticas. Dado que Cerezyme® no contiene ningún preservativo, luego de su reconstitución, los frascos deberán ser diluidos rápidamente y no deberán ser almacenados para uso posterior. Una vez reconstituido, se ha demostrado que Cerezyme® es estable hasta 12 horas cuando es almacenado a temperatura ambiente.

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



(25°C) y a 2-8°C. Una vez diluido, se ha demostrado que Cerezyme® es estable hasta 24 horas cuando se almacena a 2-8°C.

La toxicidad relativamente baja, combinada con el curso de tiempo de respuesta prolongado, permite que se puedan hacer ocasionalmente pequeños ajustes de dosis para evitar que se desechen frascos usados parcialmente. Por lo tanto, la dosis administrada en infusiones individuales puede ser incrementada o disminuida ligeramente para utilizar cada frasco en su totalidad, siempre y cuando la dosis mensual administrada permanezca sin mayor alteración.

Puede valorarse realizar la infusión de Cerezyme® en el domicilio de los pacientes que lleven algunos meses tolerando bien las infusiones.

La decisión de pasar al paciente a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico responsable.

La administración de la infusión de Cerezyme® en casa por el paciente o cuidador requiere formación por parte de un profesional de la salud en un entorno clínico. El paciente o cuidador recibirá formación sobre las técnicas de infusión y cómo llevar un diario del tratamiento.

Los pacientes que experimenten acontecimientos adversos durante la infusión necesitarán detener inmediatamente la infusión y buscar la asistencia inmediata de un profesional de la salud. Las infusiones siguientes deberán realizarse en un entorno clínico. La dosis y velocidad de infusión deberá permanecer constante en casa y no cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.

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. 20191217299
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191217299

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.17 SIMULECT LIOFILIZADO PARA INYECCION 20 MG / VIAL

Expediente : 229421
Radicado : 20191090425 / 20191171265 / 20191219303
Fecha : 07/11/2019
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 20mg de Basiliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

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



Profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal de Novo y debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para micro emulsión y corticosteroides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al producto o alguno de sus componentes. Debe ser prescrito solo por médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos, la información sobre el uso de inmunosupresores diferentes a ciclosporina y corticoides es limitada embarazo y lactancia, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Precauciones y advertencias:

Generales

Simulect debe ser prescrito únicamente por médicos avezados en la utilización de tratamientos inmunodepresores tras un trasplante de órgano.

Los pacientes que reciban tratamiento con Simulect deben ser atendidos en centros dotados de suficiente personal, de un laboratorio adecuado, de recursos médicos de apoyo y de medicamentos contra las reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han apreciado importantes reacciones de hipersensibilidad aguda (en menos de 24 horas), tanto en la exposición inicial a Simulect como en otra posterior, a saber, reacciones anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, fallo respiratorio y síndrome de fuga capilar. Si la hipersensibilidad es grave, se debe suspender el tratamiento con Simulect de forma inmediata y definitiva, es decir, no se debe administrar ninguna otra dosis. Se debe tener cautela a la hora de administrar nuevamente Simulect a un paciente. Se tienen cada vez más indicios de que ciertos pacientes son más propensos a padecer reacciones de hipersensibilidad. Se trata de pacientes a los que, tras la primera administración de Simulect, se ha debido interrumpir la inmunodepresión concomitante de forma prematura por diversas causas, por ejemplo, debido a que no se efectuó el trasplante o a la pérdida temprana del injerto. En algunos de estos pacientes se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda al repetir la administración de Simulect en un trasplante ulterior.

Neoplasias e infecciones

Los pacientes con trasplante que reciben tratamientos inmunodepresores basados en asociaciones con o sin Simulect son más susceptibles de padecer trastornos linfoproliferativos (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

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



Simulect ha sido objeto de cuatro estudios comparativos con placebo, con doble enmascaramiento y aleatorizados, realizados en pacientes con trasplante renal: en dos de estos estudios los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión y corticosteroides (346 y 380 pacientes); en otro estudio los pacientes recibieron al mismo tiempo ciclosporina para microemulsión, azatioprina y corticosteroides (340 pacientes), y en el cuarto, los pacientes recibieron concomitantemente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (123 pacientes).

Simulect también se comparó con un preparado de inmunoglobulinas policlonales dirigidas contra los linfocitos T (ATG/ALG) en un estudio comparativo con tratamiento activo realizado en pacientes que habían recibido un trasplante renal; todos los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (135 pacientes). Los datos de seguridad en pacientes pediátricos se obtuvieron de un estudio farmacocinético y farmacodinámico realizado sin enmascaramiento en receptores de trasplante renal (41 pacientes).

Incidencia de acontecimientos adversos: los datos indican que Simulect no produce más acontecimientos adversos que los que se observan en los receptores de un trasplante a consecuencia de sus enfermedades subyacentes y la administración simultánea de inmunodepresores y otros medicamentos. En los cuatro ensayos comparativos con placebo, los 590 pacientes tratados con la dosis recomendada de Simulect presentaron idéntica pauta de acontecimientos adversos que los 595 pacientes que recibieron el placebo. Simulect no aumentó la incidencia de acontecimientos adversos graves más que el placebo. La incidencia global de acontecimientos adversos asociados al tratamiento en la totalidad de pacientes de los estudios no fue significativamente diferente entre Simulect (7,1%-40%) y el placebo (7,6%-39%). En el estudio comparativo con tratamiento activo, menos pacientes con Simulect (11,4%) que con ATG/ALG (41,5%) padecieron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Antecedentes de uso en adultos: los acontecimientos registrados con mayor frecuencia (>20%) tras la biterapia o triterapia en ambos grupos de tratamiento (Simulect frente al placebo o ATG/ALG) fueron: estreñimiento, infecciones de las vías urinarias, dolor, náuseas, edema periférico, hipertensión, anemia, cefalea, hiperpotasemia, hipercolesterolemia, complicación de la herida quirúrgica, incremento de peso, aumento de creatinina en sangre, hipofosfatemia, diarrea e infección de las vías respiratorias altas. Experiencia pediátrica: los acontecimientos más frecuentes (>20%) tras biterapias en ambas cohortes (<35 kg frente a ≥35 kg de peso) fueron: infecciones de las vías urinarias, hipertricosis, rinitis, fiebre, hipertensión, infección de las vías respiratorias altas e infección vírica, septicemia y estreñimiento.

Incidencia de neoplasias malignas: en todos los estudios, la incidencia global de neoplasias malignas fue semejante entre los grupos que recibieron Simulect o el tratamiento de 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

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



24,8%, respectivamente). La incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV) tras la administración de biterapias o triterapias fue similar en ambos grupos (14,6% frente a 17,3%). La incidencia y las causas de muerte tras una biterapia o triterapia fueron similares en los grupos de Simulect (2,9%) y del placebo o ATG/ALG (2,6%), siendo las infecciones la causa más común de muerte en ambos grupos de tratamiento (Simulect: 1,3%, placebo o ATG/ALG: 1,4%). En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, la frecuencia y causa de muertes fueron similares en ambos grupos terapéuticos (Simulect: 15%, placebo: 11%), la causa principal de muerte fueron las anomalías cardíacas, como la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio (Simulect: 5%, placebo: 4%).

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto Las comunicaciones espontáneas efectuadas desde la comercialización del producto han permitido identificar las reacciones adversas siguientes, presentadas por clase de órgano, aparato o sistema.

Como estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar su frecuencia con exactitud.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad o anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, fallo cardíaco, hipotensión, taquicardia, fallo respiratorio, síndrome de fuga capilar, síndrome de liberación de citocinas.

Interacciones:

Simulect es una inmunoglobulina, de modo que no cabe esperar que ocurran interacciones farmacológicas de carácter metabólico.

Comedicación habitual en los trasplantes de órganos

En los ensayos clínicos se han administrado junto a Simulect otros medicamentos de uso habitual en los trasplantes de órgano –además de la ciclosporina para microemulsión, corticoesteroides, azatioprina y micofenolato mofetilo–, sin que jamás se observara un aumento de efectos adversos. Entre esos medicamentos figuran antiviricos, antibacterianos y antimicóticos sistémicos, analgésicos y antihipertensores tales como los betabloqueantes o los antagonistas del calcio y los diuréticos.

En los estudios de fase III originales, en los tres primeros meses que siguieron al trasplante, el 14% de los pacientes del grupo de Simulect y el 27% de los pacientes del grupo del placebo padecieron episodios de rechazo agudo que debieron tratarse con anticuerpos (OKT 3 o ATG/ALG), sin que se observara un incremento de acontecimientos adversos ni de infecciones en el grupo de Simulect con respecto al placebo. En tres ensayos clínicos se ha investigado el uso de Simulect asociado a triterapias a base de azatioprina o de micofenolato mofetilo. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 22% en promedio cuando se añadió azatioprina a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 51% en promedio cuando se añadió micofenolato mofetilo a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. El uso de Simulect como parte de una triterapia con azatioprina o micofenolato mofetilo no incrementó los acontecimientos adversos ni las infecciones más que el placebo.

Anticuerpos humanos antimurínicos

En un ensayo clínico donde participaron 172 pacientes tratados con Simulect se observó la formación de anticuerpos humanos antimurínicos, sin valor diagnóstico de la tolerabilidad clínica. La incidencia fue de 2/138 en los pacientes no expuestos a muromonab-CD3 y de 4/34 en los pacientes que recibieron muromonab-CD3 de forma simultánea. El uso de Simulect no impide la administración subsiguiente de un tratamiento con preparados de anticuerpos dirigidos contra linfocitos murinos.

Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB
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:
Posología

Población destinataria general

Adultos

La dosis total convencional es de 40 mg, que se reparte en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis de 20 mg se proporciona en las dos horas que preceden al trasplante quirúrgico. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante.

La segunda dosis de 20 mg se administra cuatro días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (1-17 años)

En los pacientes pediátricos que pesan menos de 35 kg, la dosis total recomendada es de 20 mg, repartida en dos dosis de 10 mg cada una. En los pacientes pediátricos que pesen 35 kg o más se recomienda una dosis idéntica a la de los adultos, a saber, 40 mg en total, repartida en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis debe administrarse durante las dos horas que preceden al trasplante. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante. La segunda dosis debe administrarse 4 días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

Aunque se dispone de escasos datos sobre el uso de Simulect en personas de edad avanzada, no existen pruebas de que estos pacientes requieran una posología diferente de la de adultos más jóvenes.

Modo de administración

Una vez reconstituido, Simulect puede administrarse en infusión intravenosa durante 20-30 minutos o en bolo intravenoso. En el apartado instrucciones de uso y manipulación se proporciona información sobre la reconstitución de Simulect.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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



de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.18 BASALOG®

Expediente : 20055054
Radicado : 20191072393 / 20191224680
Fecha : 15/11/2019
Interesado : Sicmafarma S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 100 IU de Insulina Glargina (rDNA)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

- General:

Inspeccionar el frasco antes de usar. Este debe ser usado solamente si la solución es clara, incolora, sin partículas sólidas visibles. Ya que Basalog® es una solución.

Debe advertirse a los pacientes que Basalog® no debe diluirse o mezclarse con ninguna otra insulina o solución.

Si la insulina glargina se diluye o se mezcla la solución puede volverse turbia y la farmacodinámica / farmacocinética se ven afectadas.

El perfil (por ejemplo, el inicio de la acción, el tiempo hasta el efecto máximo) de la insulina glargina y/o la insulina mixta pueden alterarse en una manera impredecible.

Cuando la insulina glargina y la insulina humana regular se mezclan inmediatamente antes de la inyección existe la posibilidad de un inicio de acción retardado y un tiempo de retraso hasta el efecto máximo para la insulina humana regular.

La biodisponibilidad de la mezcla también puede disminuir ligeramente en comparación con la inyección separada de insulina glargina o regular.

La insulina humana, la preparación de insulina, el curso temporal de la acción de la insulina glargina puede variar en diferentes pacientes o en diferentes momentos en el mismo paciente y la velocidad de absorción depende del suministro de sangre, la temperatura y el estado físico. La insulina puede causar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora el control metabólico anterior por intensificar la terapia de insulina.

Los pacientes deben ser educados en cuanto a los procedimientos de auto-control, incluido el control de la glucosa y la inyección adecuada.

El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos en general, la terapia

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



con insulina requiere de habilidades adecuadas de auto manejo de la diabetes, incluyendo el monitoreo de la glucosa, una apropiada técnica de inyección y manejo de la hipo o hiperglucemia.

Adicionalmente, los pacientes deben ser instruidos acerca del manejo de situaciones especiales tales como las condiciones actuales (enfermedad, estrés o trastornos emocionales), aplicación de dosis inadecuadas u olvido de dosis, administración accidental o un incremento en la dosis de insulina, ingesta inadecuada de alimentos u omisión de las comidas. El alcance de la participación del paciente en el manejo de su diabetes es variable y en general es determinada por el médico.

Los pacientes que tienen diabetes, la capacidad de concentración y/o reacción pueden verse afectados como resultado de la hipoglucemia o hiperglucemia. Se debe recomendar a los pacientes con diabetes que informen a su profesional de la salud si están embarazadas o contemplando el embarazo.

La sincronización de la dosis de insulina es extremadamente importante. El mejor enfoque es medir la glucosa en sangre y agregar dosis de Insulina regular si los niveles de glucosa son demasiado altos. De lo contrario, espere la próxima dosis programada. No deje de tomar insulina.

La insulina glargina no está destinada para administración intravenosa. La duración prolongada de la actividad de la insulina glargina depende de la inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual podría dar lugar a hipoglucemia grave.

El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos a seguir en caso de que ocurran eventos de hiper o hipoglucemia o en caso de sospecha de los mismos, así como conocer cuándo informar al médico.

En caso de control insuficiente de la glucosa o una tendencia a episodios de hiper o hipoglucemia, el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, el sitio de inyección y la técnica apropiada de inyección, el manejo del dispositivo para la inyección y todos los factores relevantes deben ser revisados antes de considerar un ajuste en la dosis.

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina.

En casos raros la presencia de tales anticuerpos de insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia de hiper o hipoglucemia.

- Hipoglucemia

El momento en que se presenta la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede, por tanto, cambiar cuando se cambia el régimen de tratamiento.

Como con todas las insulinas, debe ejercerse particular precaución, y se recomienda monitoreo intensivo de la glucosa sanguínea, en los pacientes en quienes los episodios de hipoglucemia pueden ser de particular relevancia clínica, tales como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia) así como en los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no han sido tratados con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria posterior a la hipoglucemia).

En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o la respuesta contra reguladora hormonal fueron similares después de insulina glargina intravenosa y de insulina humana, tanto en voluntarios sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 1.



Sin embargo, bajo ciertas condiciones, como sucede con todas las insulinas, los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

- En quienes el control glucémico se mejora notablemente
- En quienes la hipoglucemia se desarrolla gradualmente
- En pacientes ancianos
- En quienes presentan neuropatía autonómica
- En pacientes con larga historia de diabetes
- En pacientes con enfermedad psiquiátrica
- En pacientes que reciben tratamiento concomitante con algunos otros medicamentos.

Tales situaciones pueden tener como resultado una hipoglucemia severa (y posiblemente una pérdida de conciencia) antes de que el paciente esté consciente de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se presentan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes y no reconocidos de hipoglucemia, especialmente nocturnos.

El cumplimiento del paciente con la dosificación y el régimen dietético, la administración correcta de insulina y la conciencia de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren monitoreo particularmente riguroso y pueden indicar la necesidad de un ajuste de la dosis. Estos incluyen:

- Cambio en el área de la inyección
- Incremento en sensibilidad a la insulina (mediante, por ejemplo, la remoción de factores de estrés)
- Ejercicio físico inusual, incrementado o prolongado
- Enfermedad intercurrente (como, por ejemplo, vómito o diarrea)
- Inadecuada ingesta de alimentos
- Consumo de alcohol
- Ciertos desórdenes endocrinos descompensados
- Tratamiento concomitante con ciertos medicamentos.

- Daño Renal:

En pacientes con compromiso renal, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la reducción del metabolismo de la insulina. En el anciano, el deterioro progresivo de la función renal puede conducir a una reducción constante de los requerimientos de insulina.

- Daño Hepático:

En los pacientes con compromiso hepático severo, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la capacidad reducida para la gluconeogénesis y la reducción del metabolismo de la insulina.

La hipoglucemia en general puede corregirse mediante la ingesta de carbohidratos.

Dado que la acción correctiva inicial debe tomarse de inmediato, los pacientes deberían tener consigo un mínimo de 20 gramos de carbohidratos en todo momento.

- Enfermedades intercurrentes



Las enfermedades intercurrentes requieren un intenso monitoreo metabólico. En muchos casos están indicadas pruebas de orina para cetonas, y a menudo es necesario ajustar la dosis de insulina. Frecuentemente se aumenta el requerimiento de insulina. Los pacientes con diabetes tipo 1 deben continuar consumiendo con regularidad al menos una pequeña cantidad de carbohidratos, aún si sólo son capaces de comer poca comida o no son capaces de comer, o están vomitando, etc., y nunca deben omitir la insulina del todo.

- Hipersensibilidad y reacciones alérgicas:

Alergia generalizada, grave y potencialmente mortal, incluyendo anafilaxis pueden ocurrir con las insulinas.

Embarazo y lactancia

- El embarazo:

No hay estudios clínicos bien controlados sobre el uso de insulina glargina en mujeres embarazadas. Es esencial para los pacientes con diabetes o antecedentes de diabetes gestacional mantener un buen control metabólico antes de la concepción y durante todo el embarazo. Los requerimientos de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre.

Inmediatamente después de la aplicación, los requerimientos de insulina disminuyen rápidamente (incrementan el riesgo de hipoglucemia). El monitoreo cuidadoso del control de la glucosa es esencial en tales pacientes.

- Madres lactantes:

Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos, incluida la insulina humana, se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra insulina glargina a una mujer en período de lactancia. El uso de insulina glargina es compatible con la lactancia materna, pero las mujeres con diabetes que están amamantando pueden requerir ajustes de sus dosis de insulina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar rápidamente puede verse afectada como resultado, por ejemplo, de hipoglucemia o hiperglucemia o como resultado de una discapacidad visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas habilidades son de especial importancia (por ejemplo, conducir un automóvil o manejar maquinaria).

Se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o nula conciencia de los signos de advertencia de la hipoglucemia. La viabilidad de conducir debe considerarse en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia (muy frecuente) que es por lo general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran según el sistema órgano-clase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de ensayos clínicos



(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: $<1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas- Raras

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglucemia – Muy frecuente

Trastornos del sistema nervioso: Disgeusia – Muy rara

Trastornos oculares: Trastorno visual, Retinopatía – Raras

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Lipohipertrofia – Frecuente, Lipoatrofia – Poco frecuente.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia – Muy rara.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el punto de inyección – Frecuentes. Edema – Rara.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser potencialmente mortales.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

- Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden presentarse, por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser potencialmente mortales.

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina.

En estudios clínicos, los anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con la insulina humana y la insulina glargina fueron observados con la misma frecuencia en ambos grupos de tratamiento de insulina NPH e insulina glargina. En casos raros la presencia de tales anticuerpos de insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia de hiper o hipoglucemia.

Se observaron anticuerpos contra la insulina glargina de Biocon con La misma frecuencia en comparación con el producto de referencia.

- Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociado a un deterioro temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se puede producir una lipodistrofia en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de una misma área de inyección puede ser útil para reducir o evitar estas reacciones.

Acta No. 01 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

Al igual que con cualquier terapia con insulina, la lipodistrofia puede ocurrir en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de insulina.

Las reacciones en el punto de inyección incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación.

La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. La mayoría de las reacciones menores a las insulinas generalmente se resuelven en unos pocos días a unas pocas semanas.

Raras veces, la insulina puede ocasionar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensificado.

- Población pediátrica

En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes (≤ 18 años) es similar al perfil de seguridad en adultos.

Las notificaciones de reacciones adversas recibidas en la postcomercialización incluyeron relativamente más frecuentemente reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones en la piel (rash, urticaria) en niños y adolescentes (≤ 18 años) que en adultos.

No se dispone de datos de seguridad en estudios clínicos en niños menores de 2 años.

Interacciones:

Un número de sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y podría requerir un ajuste en la dosis de insulina y particularmente un monitoreo riguroso.

Las sustancias que pueden mejorar los efectos de la disminución de la glucosa en sangre y aumentar la susceptibilidad a la hipoglucemia se incluyen los agentes antidiabéticos orales, enzimas convertidoras de angiotensina (inhibidores de la ECA), fibratos de disopiramida, fluorxetina, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos y Antibióticos de sulfonamida.

Las sustancias que pueden reducir los efectos de la disminución de la glucosa en sangre incluyen corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniazida, estrógenos y progestágenos, derivados de fenotiazina, somatropina, agentes simpaticomiméticos (por ejemplo, epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina), hormona tiroidea, medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo, clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa.

Los beta bloqueadores, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto reductor de la glucosa en la sangre de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, que a veces puede ir seguida de hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de los medicamentos simpaticolíticos, como los beta bloqueadores de clonidina, guanidina y reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden estar reducidos o ausentes.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana que muestra un perfil de disminución de la glucosa relativamente constante durante horas que permiten la administración una vez al día. La potencia de la insulina glargina es aproximadamente la misma que la insulina humana.



Se recomienda para la administración subcutánea una vez al día y se puede administrar en cualquier momento durante el día. Sin embargo, una vez iniciado debe administrarse a la misma hora todos los días. Para pacientes que requieren cambio en la dosificación y el tiempo con Basalog®.

Basalog® no es recomendado para administración intravenosa. Si se administra la dosis subcutánea habitual por vía intravenosa puede provocar una hipoglucemia severa.

Los niveles de glucosa en sangre deseados, así como las dosis y el tiempo de otros medicamentos antidiabéticos deben determinarse individualmente. La monitorización de la glucosa en sangre se recomienda para todos los pacientes con diabetes.

La duración prolongada de la acción de Basalog® depende de la inyección en el espacio subcutáneo. En todas las insulinas, los sitios de inyección (abdomen, muslo o deltoides) deben rotarse de una inyección a otra.

En estudios clínicos publicados, no hubo diferencias relevantes en la absorción de insulina glargina después de la administración subcutánea abdominal, deltoidea o del muslo. Al igual que para todas las insulinas, la velocidad de absorción y por consiguiente, el inicio y la duración de la acción, pueden verse afectadas por el ejercicio y otras variables.

Basalog® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento de elección para este caso es una insulina de acción corta intravenosa.

Iniciación de la terapia Basalog®:

Dependiendo de la necesidad de insulina basal, debe utilizarse una cantidad adecuada de Basalog® como componente basal de insulina y los requisitos de insulina posprandial deben ser atendidos mediante el uso de insulina premeal de acción corta / acción rápida. Según la información publicada, la dosis inicial recomendada para pacientes diabéticos tipo 2 que no reciben insulina es de 10 UI una vez al día en promedio y posteriormente se ajusta según la necesidad del paciente a una dosis total diaria de 2 a 100 UI. Sin embargo, las dosis deben ser individualizadas por el prescriptor para un paciente en particular.

Uso pediátrico:

La insulina glargina se puede administrar a niños > 2 años de edad. La administración a niños menores de 2 años no ha sido estudiada.

Uso geriátrico:

En pacientes ancianos con diabetes, la dosis inicial, los incrementos de dosis y la dosis de mantenimiento se deben conservar para evitar reacciones de hipoglucemia. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos.

Cambio a Basalog®:

Si se cambia de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a un régimen con Basalog®, la cantidad y el tiempo de la insulina de acción corta o el análogo de insulina de acción rápida o la dosis de cualquier medicamento antidiabético oral puede necesitar ser ajustado.

Basado en los estudios clínicos publicados, se recomienda que:

- Si se está transfiriendo pacientes de la insulina NPH una vez al día a Basalog® una vez al día, se recomienda que la dosis inicial de insulina glargina debe ser la misma que la dosis de NPH que se suspende.
- Si se transfiere a los pacientes de insulina NPH dos veces al día a Basalog® una vez al día, la dosis inicial recomendada de Basalog® debe ser del 80% de la dosis total de



NPH que va a ser descontinuada. Esta reducción de la dosis reducirá la probabilidad de hipoglucemia.

Se recomienda un programa de monitoreo metabólico cercano bajo supervisión médica durante la transferencia y las semanas iniciales posteriores. Es posible que sea necesario ajustar la cantidad y el tiempo de la insulina de acción corta o el análogo de la insulina de acción rápida. Esto es particularmente cierto para los pacientes con anticuerpos adquiridos contra la insulina humana que necesitan dosis altas de insulina y ocurre con todos los análogos de insulina. Ajuste de la dosis de insulina glargina y otras insulinas o antidiabéticos orales pueden requerirse drogas; por ejemplo, si los pacientes cronometran la dosis, el peso o los cambios en el estilo de vida, o si surgen otras circunstancias que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia o hiperglucemia. Es posible que la dosis también deba ajustarse durante la enfermedad intercurrente.

Preparación y manejo:

Basalog debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. Sólo debe ser usado si el la solución es clara e incolora, sin partículas visibles.

Mezcla y dilución:

Basalog no debe diluirse ni mezclarse con ninguna otra insulina o solución.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011002 emitido mediante Acta No. 09 de 2019, numeral 3.6.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto del vial 10 mL/Cartucho 3 mL allegado mediante radicado No. 20191072393
- Inserto del pen prellenado x 3 mL allegado mediante radicado No. 20191072393

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 3.6.5, 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 mL de solución inyectable contiene 100 IU de Insulina Glargina (rDNA)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes.

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



Precauciones y advertencias:

- **General:**

Inspeccionar el frasco antes de usar. Este debe ser usado solamente si la solución es clara, incolora, sin partículas sólidas visibles. Ya que Basalog® es una solución.

Debe advertirse a los pacientes que Basalog® no debe diluirse o mezclarse con ninguna otra insulina o solución.

Si la insulina glargina se diluye o se mezcla la solución puede volverse turbia y la farmacodinámica / farmacocinética se ven afectadas.

El perfil (por ejemplo, el inicio de la acción, el tiempo hasta el efecto máximo) de la insulina glargina y/o la insulina mixta pueden alterarse en una manera impredecible.

Cuando la insulina glargina y la insulina humana regular se mezclan inmediatamente antes de la inyección existe la posibilidad de un inicio de acción retardado y un tiempo de retraso hasta el efecto máximo para la insulina humana regular.

La biodisponibilidad de la mezcla también puede disminuir ligeramente en comparación con la inyección separada de insulina glargina o regular.

La insulina humana, la preparación de insulina, el curso temporal de la acción de la insulina glargina puede variar en diferentes pacientes o en diferentes momentos en el mismo paciente y la velocidad de absorción depende del suministro de sangre, la temperatura y el estado físico. La insulina puede causar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora el control metabólico anterior por intensificar la terapia de insulina.

Los pacientes deben ser educados en cuanto a los procedimientos de auto-control, incluido el control de la glucosa y la inyección adecuada.

El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos en general, la terapia con insulina requiere de habilidades adecuadas de auto manejo de la diabetes, incluyendo el monitoreo de la glucosa, una apropiada técnica de inyección y manejo de la hipo o hiperglucemia.

Adicionalmente, los pacientes deben ser instruidos acerca del manejo de situaciones especiales tales como las condiciones actuales (enfermedad, estrés o trastornos emocionales), aplicación de dosis inadecuadas u olvido de dosis, administración accidental o un incremento en la dosis de insulina, ingesta inadecuada de alimentos u omisión de las comidas. El alcance de la participación del paciente en el manejo de su diabetes es variable y en general es determinada por el médico.

Los pacientes que tienen diabetes, la capacidad de concentración y/o reacción pueden verse afectados como resultado de la hipoglucemia o hiperglucemia. Se debe recomendar a los pacientes con diabetes que informen a su profesional de la salud si están embarazadas o contemplando el embarazo.

La sincronización de la dosis de insulina es extremadamente importante. El mejor enfoque es medir la glucosa en sangre y agregar dosis de Insulina regular si los niveles de glucosa son demasiado altos. De lo contrario, espere la próxima dosis programada. No deje de tomar insulina.



La insulina glargina no está destinada para administración intravenosa. La duración prolongada de la actividad de la insulina glargina depende de la inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual podría dar lugar a hipoglucemia grave.

El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos a seguir en caso de que ocurran eventos de hiper o hipoglucemia o en caso de sospecha de los mismos, así como conocer cuándo informar al médico.

En caso de control insuficiente de la glucosa o una tendencia a episodios de hiper o hipoglucemia, el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, el sitio de inyección y la técnica apropiada de inyección, el manejo del dispositivo para la inyección y todos los factores relevantes deben ser revisados antes de considerar un ajuste en la dosis.

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina. En casos raros la presencia de tales anticuerpos de insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia de hiper o hipoglucemia.

- **Hipoglucemia**

El momento en que se presenta la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede, por tanto, cambiar cuando se cambia el régimen de tratamiento.

Como con todas las insulinas, debe ejercerse particular precaución, y se recomienda monitoreo intensivo de la glucosa sanguínea, en los pacientes en quienes los episodios de hipoglucemia pueden ser de particular relevancia clínica, tales como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia) así como en los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no han sido tratados con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria posterior a la hipoglucemia).

En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o la respuesta contra reguladora hormonal fueron similares después de insulina glargina intravenosa y de insulina humana, tanto en voluntarios sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Sin embargo, bajo ciertas condiciones, como sucede con todas las insulinas, los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

- En quienes el control glucémico se mejora notablemente
- En quienes la hipoglucemia se desarrolla gradualmente
- En pacientes ancianos
- En quienes presentan neuropatía autonómica
- En pacientes con larga historia de diabetes
- En pacientes con enfermedad psiquiátrica
- En pacientes que reciben tratamiento concomitante con algunos otros medicamentos.

Tales situaciones pueden tener como resultado una hipoglucemia severa (y posiblemente una pérdida de conciencia) antes de que el paciente esté consciente de la hipoglucemia.



El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se presentan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes y no reconocidos de hipoglucemia, especialmente nocturnos.

El cumplimiento del paciente con la dosificación y el régimen dietético, la administración correcta de insulina y la conciencia de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren monitoreo particularmente riguroso y pueden indicar la necesidad de un ajuste de la dosis. Estos incluyen:

- Cambio en el área de la inyección
- Incremento en sensibilidad a la insulina (mediante, por ejemplo, la remoción de factores de estrés)
- Ejercicio físico inusual, incrementado o prolongado
- Enfermedad intercurrente (como, por ejemplo, vómito o diarrea)
- Inadecuada ingesta de alimentos
- Consumo de alcohol
- Ciertos desórdenes endocrinos descompensados
- Tratamiento concomitante con ciertos medicamentos.

- Daño Renal:

En pacientes con compromiso renal, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la reducción del metabolismo de la insulina. En el anciano, el deterioro progresivo de la función renal puede conducir a una reducción constante de los requerimientos de insulina.

- Daño Hepático:

En los pacientes con compromiso hepático severo, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la capacidad reducida para la gluconeogénesis y la reducción del metabolismo de la insulina.

La hipoglucemia en general puede corregirse mediante la ingesta de carbohidratos. Dado que la acción correctiva inicial debe tomarse de inmediato, los pacientes deberían tener consigo un mínimo de 20 gramos de carbohidratos en todo momento.

- Enfermedades intercurrentes

Las enfermedades intercurrentes requieren un intenso monitoreo metabólico. En muchos casos están indicadas pruebas de orina para cetonas, y a menudo es necesario ajustar la dosis de insulina. Frecuentemente se aumenta el requerimiento de insulina. Los pacientes con diabetes tipo 1 deben continuar consumiendo con regularidad al menos una pequeña cantidad de carbohidratos, aún si sólo son capaces de comer poca comida o no son capaces de comer, o están vomitando, etc., y nunca deben omitir la insulina del todo.



- **Hipersensibilidad y reacciones alérgicas:**

Alergia generalizada, grave y potencialmente mortal, incluyendo anafilaxis pueden ocurrir con las insulinas.

Embarazo y lactancia

- **El embarazo:**

No hay estudios clínicos bien controlados sobre el uso de insulina glargina en mujeres embarazadas. Es esencial para los pacientes con diabetes o antecedentes de diabetes gestacional mantener un buen control metabólico antes de la concepción y durante todo el embarazo. Los requerimientos de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre.

Inmediatamente después de la aplicación, los requerimientos de insulina disminuyen rápidamente (incrementan el riesgo de hipoglucemia). El monitoreo cuidadoso del control de la glucosa es esencial en tales pacientes.

- **Madres lactantes:**

Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos, incluida la insulina humana, se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra insulina glargina a una mujer en período de lactancia. El uso de insulina glargina es compatible con la lactancia materna, pero las mujeres con diabetes que están amamantando pueden requerir ajustes de sus dosis de insulina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar rápidamente puede verse afectada como resultado, por ejemplo, de hipoglucemia o hiperglucemia o como resultado de una discapacidad visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas habilidades son de especial importancia (por ejemplo, conducir un automóvil o manejar maquinaria).

Se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o nula conciencia de los signos de advertencia de la hipoglucemia. La viabilidad de conducir debe considerarse en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia (muy frecuente) que es por lo general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran según el sistema órgano-clase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de ensayos clínicos (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: $<1/10.000$).



Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas- Raras

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglucemia – Muy frecuente

Trastornos del sistema nervioso: Disgeusia – Muy rara

Trastornos oculares: Trastorno visual, Retinopatía – Raras

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Lipohipertrofia – Frecuente, Lipoatrofia – Poco frecuente.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia – Muy rara.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el punto de inyección – Frecuentes. Edema – Rara.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser potencialmente mortales.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

- **Trastornos del sistema inmunológico**

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden presentarse, por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser potencialmente mortales.

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina.

En estudios clínicos, los anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con la insulina humana y la insulina glargina fueron observados con la misma frecuencia en ambos grupos de tratamiento de insulina NPH e insulina glargina. En casos raros la presencia de tales anticuerpos de insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia de hiper o hipoglucemia.

Se observaron anticuerpos contra la insulina glargina de Biocon con La misma frecuencia en comparación con el producto de referencia.

- **Trastornos oculares**

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociado a un deterioro temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria.



- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Se puede producir una lipodistrofia en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de una misma área de inyección puede ser útil para reducir o evitar estas reacciones.

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Al igual que con cualquier terapia con insulina, la lipodistrofia puede ocurrir en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de insulina.

Las reacciones en el punto de inyección incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación.

La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. La mayoría de las reacciones menores a las insulinas generalmente se resuelven en unos pocos días a unas pocas semanas.

Raras veces, la insulina puede ocasionar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensificado.

- **Población pediátrica**

En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes (≤ 18 años) es similar al perfil de seguridad en adultos.

Las notificaciones de reacciones adversas recibidas en la postcomercialización incluyeron relativamente más frecuentemente reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones en la piel (rash, urticaria) en niños y adolescentes (≤ 18 años) que en adultos.

No se dispone de datos de seguridad en estudios clínicos en niños menores de 2 años.

Interacciones:

Un número de sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y podría requerir un ajuste en la dosis de insulina y particularmente un monitoreo riguroso.

Las sustancias que pueden mejorar los efectos de la disminución de la glucosa en sangre y aumentar la susceptibilidad a la hipoglucemia se incluyen los agentes antidiabéticos orales, enzimas convertidoras de angiotensina (inhibidores de la ECA), fibratos de disopiramida, fluorxetina, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos y Antibióticos de sulfonamida.

Las sustancias que pueden reducir los efectos de la disminución de la glucosa en sangre incluyen corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniazida, estrógenos y progestágenos, derivados de fenotiazina, somatropina, agentes simpaticomiméticos (por ejemplo, epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina), hormona tiroidea, medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo, clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa.

Los beta bloqueadores, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto reductor de la glucosa en la sangre de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, que a veces puede ir seguida de hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de los medicamentos simpaticolíticos, como los beta bloqueadores de clonidina, guanidina y reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden estar reducidos o ausentes.

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



Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana que muestra un perfil de disminución de la glucosa relativamente constante durante horas que permiten la administración una vez al día. La potencia de la insulina glargina es aproximadamente la misma que la insulina humana.

Se recomienda para la administración subcutánea una vez al día y se puede administrar en cualquier momento durante el día. Sin embargo, una vez iniciado debe administrarse a la misma hora todos los días. Para pacientes que requieren cambio en la dosificación y el tiempo con Basalog®.

Basalog® no es recomendado para administración intravenosa. Si se administra la dosis subcutánea habitual por vía intravenosa puede provocar una hipoglucemia severa.

Los niveles de glucosa en sangre deseados, así como las dosis y el tiempo de otros medicamentos antidiabéticos deben determinarse individualmente. La monitorización de la glucosa en sangre se recomienda para todos los pacientes con diabetes.

La duración prolongada de la acción de Basalog® depende de la inyección en el espacio subcutáneo. En todas las insulinas, los sitios de inyección (abdomen, muslo o deltoides) deben rotarse de una inyección a otra.

En estudios clínicos publicados, no hubo diferencias relevantes en la absorción de insulina glargina después de la administración subcutánea abdominal, deltoidea o del muslo. Al igual que para todas las insulinas, la velocidad de absorción y por consiguiente, el inicio y la duración de la acción, pueden verse afectadas por el ejercicio y otras variables.

Basalog® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento de elección para este caso es una insulina de acción corta intravenosa.

Iniciación de la terapia Basalog®:

Dependiendo de la necesidad de insulina basal, debe utilizarse una cantidad adecuada de Basalog® como componente basal de insulina y los requisitos de insulina posprandial deben ser atendidos mediante el uso de insulina premeal de acción corta / acción rápida. Según la información publicada, la dosis inicial recomendada para pacientes diabéticos tipo 2 que no reciben insulina es de 10 UI una vez al día en promedio y posteriormente se ajusta según la necesidad del paciente a una dosis total diaria de 2 a 100 UI. Sin embargo, las dosis deben ser individualizadas por el prescriptor para un paciente en particular.

Uso pediátrico:

La insulina glargina se puede administrar a niños > 2 años de edad. La administración a niños menores de 2 años no ha sido estudiada.

Uso geriátrico:

En pacientes ancianos con diabetes, la dosis inicial, los incrementos de dosis y la dosis de mantenimiento se deben conservar para evitar reacciones de hipoglucemia. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos.



Cambio a Basalog®:

Si se cambia de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a un régimen con Basalog®, la cantidad y el tiempo de la insulina de acción corta o el análogo de insulina de acción rápida o la dosis de cualquier medicamento antidiabético oral puede necesitar ser ajustado.

Basado en los estudios clínicos publicados, se recomienda que:

- Si se está transfiriendo pacientes de la insulina NPH una vez al día a Basalog® una vez al día, se recomienda que la dosis inicial de insulina glargina debe ser la misma que la dosis de NPH que se suspende.
- Si se transfiere a los pacientes de insulina NPH dos veces al día a Basalog® una vez al día, la dosis inicial recomendada de Basalog® debe ser del 80% de la dosis total de NPH que va a ser descontinuada. Esta reducción de la dosis reducirá la probabilidad de hipoglucemia.

Se recomienda un programa de monitoreo metabólico cercano bajo supervisión médica durante la transferencia y las semanas iniciales posteriores. Es posible que sea necesario ajustar la cantidad y el tiempo de la insulina de acción corta o el análogo de la insulina de acción rápida. Esto es particularmente cierto para los pacientes con anticuerpos adquiridos contra la insulina humana que necesitan dosis altas de insulina y ocurre con todos los análogos de insulina. Ajuste de la dosis de insulina glargina y otras insulinas o antidiabéticos orales pueden requerirse drogas; por ejemplo, si los pacientes cronometran la dosis, el peso o los cambios en el estilo de vida, o si surgen otras circunstancias que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia o hiperglucemia. Es posible que la dosis también deba ajustarse durante la enfermedad intercurrente.

Preparación y manejo:

Basalog debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. Sólo debe ser usado si el la solución es clara e incolora, sin partículas visibles.

Mezcla y dilución:

Basalog no debe diluirse ni mezclarse con ninguna otra insulina o solución.

Condición de venta: Venta con fórmula médica. Uso Institucional

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto del vial 10 mL/Cartucho 3 mL e inserto del pen prellenado x 3 mL allegados mediante radicado No. 20191072393.

Por último, la Sala recomienda aprobar la versión 4.0 del plan de gestión de riesgo (PGR).

3.7 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 SOLIRIS 300mg CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA (AUDIENCIA)

Radicado : 20191155427
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S

Acta No. 01 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 audiencia con el fin de exponer argumentos médico-científicos que justifican la conveniencia seguridad y eficacia de la ampliación de la indicación del medicamento Soliris 300 mg concentrado para solución para infusión intravenosa para el tratamiento de la enfermedad neuromuscular autoinmune denominada miastenia gravis.

3.7.2 KEYTRUDA 100 mg (AUDIENCIA)

Radicado : 20191181396
Interesado : MSD

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora audiencia con el fin de revisar la negación para el trámite de ampliación de indicaciones para el producto Keytruda.

3.7.3 SPINRAZA 12 mg / 5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE (AUDIENCIA)

Radicado : 20191185875
Interesado : BIIB Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora audiencia con el fin de exponer argumentos médico-científicos que justifican la conveniencia, seguridad y eficacia de la ampliación de la indicación del medicamento para el tratamiento de atrofia muscular 5q, tipos I, II y III en población pediátrica con diagnóstico genético confirmado.

3.7.4 ABCERTIN®

Expediente : 20118253
Radicado : 20191158906 / 20191152315 / 20191209500
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos conceptuar sobre los siguientes puntos:

- En el evento que el INVIMA considere que las anteriores observaciones generen una duda razonable sobre la seguridad, calidad y eficacia sobre el producto Abcertin® con principio activo Imiglucerasa, y de acuerdo con el artículo 26 del Acuerdo 7 de 2017 del Consejo Directivo del INVIMA se solicita realizar una revisión de la información técnico-científica aquí aportada, y de considerarlo procedente se solicite a la Sala Especializada de Medicamentos de Síntesis Química y Biológica de la Comisión Revisora del INVIMA una nueva revisión de la evaluación farmacológica aprobada a través de las Actas 8 y 12 de 2018.

- En caso que no exista una nueva revisión de la información de evaluación farmacológica del producto ABCERTIN® con principio activo Imiglucerasa, se solicita a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos que en la fase de Evaluación Farmacéutica y Legal, se tengan en cuenta los argumentos aquí expuestos, y en el evento que se considere que existe una duda razonable sobre la seguridad, calidad y eficacia sobre el producto Abcertin® con principio activo Imiglucerasa exista un pronunciamiento al respecto sobre la autorización del Registro Sanitario.

- De acuerdo con los argumentos expuestos, en los que se aclaró que es indispensable hacer una diferencia de los productos con sustancia activa Imiglucerasa en su denominación, se solicita, en caso que el registro sanitario del medicamento Abcertin® se conceda, que se

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



realice una distinción en la norma farmacológica en la denominación de la sustancia activa al ser las dos sustancias diferentes en el perfil de glicosilación, contenido de β -glucocerebrosidasa no humana, la oxidación y otros parámetros. Para ello se sugiere la utilización de un prefijo (generalmente letra griega) que permita claramente identificar su origen y con ello un seguimiento farmacológico.

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

3.7.5 INDICACIONES SOPORTADAS EN OBJETIVOS SECUNDARIOS (SECONDARY OUTCOMES)

Radicado : 20191210558
Interesado : MD Mosquera Abogados

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los criterios y requerimientos para la aprobación de indicaciones soportadas en objetivos secundarios (secondary outcomes) de los estudios clínicos allegados en un trámite. Adicionalmente se conceptue sobre:

- Se puede presentar una solicitud donde se incluya la indicación principal y la soportada en objetivos secundarios.
- Cuáles son los criterios puntuales que son considerados para aprobar las indicaciones soportadas en los objetivos secundarios del estudio clínico presentado (secondary outcomes), de existir cuales son.
- Es necesario indicar de manera expresa en la solicitud del trámite el interés en que sea evaluado el objetivo secundario del estudio clínico adicional al objetivo principal.
- Como se debe presentar el formulario para la solicitud de indicaciones para este caso.

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

3.7.6 “ESFUERZO CONSIDERABLE”, NO DIVULGACIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA QUE SE SOLICITA PROTECCIÓN Y EVALUACIÓN DE SIMILITUD DE MOLÉCULAS

Radicado : 20191216078
Interesado : Fundación Ifarma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

La evaluación del “esfuerzo considerable”:

- Cuál es la definición legal del concepto de “esfuerzo considerable”



- Cuáles son las pruebas solicitadas (información, documentos, entre otros) que el solicitante debe entregar al INVIMA como soporte para demostrar que la obtención de la información no divulgada ha significado un “esfuerzo considerable”
- Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de que el solicitante ha realizado un “esfuerzo considerable”

La evaluación de la no divulgación de la información sobre la que se solicita la protección:

- Cuál es la definición legal del concepto de “información no divulgada”
- Cuáles son las pruebas solicitadas (información, documentos, entre otros) que el solicitante debe entregar al INVIMA como soporte para demostrar que la información sobre la que se solicita protección no ha sido divulgada.
- Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de que la información sobre la que se está solicitando protección no ha sido divulgada.

La evaluación de similitud de las moléculas:

- Cuál es el procedimiento / metodología y criterios establecidos para la evaluación de la similitud entre la molécula sobre la que se está pidiendo la protección y las previamente protegidas.

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

3.7.7 BENDAMUSTINA

Radicado : 20191219021
Interesado : Persona natural

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora indicar si la norma farmacológica 6.0.0.0.N10 para el principio activo Bendamustina polvo para reconstituir a solución para infusión 2.5mg/1mL avala la forma farmacéutica solución inyectable para el mismo principio activo en la misma concentración.

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

3.7.8 GAMO ®

Expediente: 20038763
Radicado: 2017030103 / 20181162790
Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada tableta recubierta gastrorresistente contiene 20mg de s-pantoprazol sódico trihidrato equivalente s-pantoprazol

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



Forma farmacéutica: Tableta con cubierta enterica con pelicula

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto acerca de la solicitud del titular del registro sanitario, allegada mediante alcance No. 20181162790 del 14/08/2018, donde expresa que se autorice el cambio de la denominación genérica del principio activo s-pantoprazol sódico trihidrato equivalente s-pantoprazol a levopantoprazol, teniendo en cuenta la información farmacológica allegada y la utilidad y ventaja terapéutica de dicha sal.

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

3.7.9 TERIPARATIDE

Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto sobre sí los productos con principio activo teriparatide (en Colombia) tienen dentro de sus precauciones y advertencias: convulsiones debido a hipocalcemia.

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

3.7.10 CEMIPLIMAB

Radicado : 20191208501

Interesado : Asociación Colombiana de Especialistas en Dermatología Oncológica ACDOC

Solicitud: El interesado señala a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora que existe una necesidad terapéutica insatisfecha para pacientes con estadios avanzados de la enfermedad carcinoma escamocelular de piel (CEC) localmente avanzado o metastásico. El interesado menciona que recientemente por la FDA y la EMA se ha aprobado Cemiplimab, un medicamento para el tratamiento de pacientes con CEC localmente avanzado y metastásico.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que la evaluación del producto con principio activo Cemiplimab se encuentra actualmente en curso.

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

Acta No. 01 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:

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 iga con infecciones recurrentes.

Tratamiento de sustitución en adultos (= 18 años) en mielomas o leucemias linfocíticas crónicas con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones:

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

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de iga cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la iga.

Hipersensibilidad sistémica a la hialuronidasa o a hialuronidasa humana recombinante.

No debe administrarse de forma intravenosa.

Solicitud: Los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar si es procedente unificar la información del Acta No. 25 de 2015 SEMPB numeral 3.1.3.14, y el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB numeral 3.1.3.19, y por ende indicaciones, precauciones, advertencias, interacciones, posología, grupo etéreo, inserto, IPP y demás información farmacológica para el producto Hyqvia, expediente 20091369. En caso contrario, se solicita se aclare cuáles son las indicaciones para el producto teniendo en cuenta que para la misma composición, concentración, forma farmacéutica y vía de administración posee dos evaluaciones farmacológicas diferentes en dos expedientes (20091369 y 20109713).

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

3.8.2 OGIVRI®

Expediente : 20142329

Radicado : 20181051303

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Composición:

Cada vial contiene 440mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de:

- Aclarar si para el producto OGIVRI® procede la contraindicación “- *Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación: L-histidina, L-histidina Clorhidrato, Trehalosa dihidrato, Polisorbato 20*”. Toda vez que los excipientes: Trehalosa Dihidrato y Polisorbato 20 no hacen parte de la formulación.

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



- En caso de no ser procedente la citada contraindicación, emitir aclaración del concepto dado en el numeral 3.2.2.6 del Acta 14 de 2018, y recomendar el llamado a revisión de oficio para el producto en referencia, en cuanto ajustar etiquetado, insertos e IPP.

- Emitir concepto en relación al inserto y la IPP presentados mediante radicado No.20191008468 del 18/01/2019, los cuales difieren en redacción en los ítems de indicaciones y contraindicaciones a lo referente a Acta 14 de 2018. Para tal fin se anexa el inserto e IPP que reposa en el expediente.

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

**3.8.3 KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL
KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL**

Expediente : 20058197
Radicado : 20181132848 / 20181242961 / 20191102002
Interesado : Productos Roche S.A.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 numeral 3.6.5 SEMNNIMB, respecto a las contraindicaciones y el inserto.

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

**3.8.4 VOTRIENT® 200mg
VOTRIENT® 400mg**

Expediente : 20024562 / 20024563
Radicado : 20191220780
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 200mg de Pazopanib
Cada tableta recubierta contiene 400mg de Pazopanib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 06 de 2018 numeral 3.1.2.9 y el Acta No. 19 de 2018 numeral 3.1.2.1 SEMNNIMB, respecto a:

- Referenciar todos los ítems solicitados, además de las indicaciones -Posología, Precauciones y Advertencias y Reacciones adversas- en el Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.2.1, teniendo en cuenta que ésta acta corresponde al último concepto luego de que fuera revisada la respuesta de auto.

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



- Aclarar que el inserto y declaración sucinta versión 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017, que corresponden a la versión final de la información de seguridad del producto, son los allegados en la respuesta de auto, que corresponden a los radicados: 20181035045 y 20181035055, y no los radicados que se referencian en dicha acta.

- Incluir el texto de advertencias y precauciones en el concepto del Acta No. 06 de 2018, numeral 3.1.2.9, puesto que este ítem fue omitido:

Precauciones y Advertencias:

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (ALAT, aspartato- transaminasa [ASATJ) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*5 7.'01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad.

La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del National Cancer Institute estadounidense (CTCAE del NC1).

Se deben efectuar pruebas de serología hepática antes de comenzar el tratamiento con Votrient en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores basales de la bilirrubina total N 1,5 veces el LSN y de la ASAT y la ALAT N 2 veces el LSN.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT entre 3 y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALAT vuelva al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a los valores basales.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALAT de 8 veces el LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.
- Si se producen aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del LSN es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Votrient es un inhibidor de UGT1A 1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que

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



solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento de la ALAT superior al triple del LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALAT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALAT y debe aplicarse con precaución y con un estricto seguimiento.

Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la presión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient¹ y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la presión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 150 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLEPR)

Se han comunicado casos de SEPR/SLEPR asociados a Votrient. Estos síndromes pueden presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y pueden llegar a ser mortales. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR o SLEPR.

Neumopatía intersticial / neumonitis

Se ha notificado la aparición de neumopatía intersticial, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de neumopatía intersticial/neumonitis y suspenderse el tratamiento con Votrient en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones basales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo



clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los sujetos que disponían de una medición postinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient sufrieron una hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La presión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y taquicardias ventriculares helicoidales (torsade de pointes)

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de taquicardias ventriculares helicoidales. Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda una monitorización inicial y periódica de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (el calcio, el magnesio y el potasio) dentro del intervalo normal de valores.

Eventos de trombosis arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes que son más propensos a sufrir eventos tromboticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

Eventos tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado eventos tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

Microangiopatía trombótica

Se han comunicado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia digestiva clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Perforaciones y fistulas gastrointestinales

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



En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fístulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fístulas gastrointestinales.

Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (EGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente sufre un síndrome nefrótico.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación en otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos con Votrient en combinación con pemetrexed (carcinoma pulmonar no microcítico [CPNM]) y lapatinib (carcinoma cervicouterino) se suspendieron prematuramente debido a las inquietudes que suscitaron la mayor toxicidad o mortalidad, por lo que no se ha establecido una dosis eficaz y segura del fármaco en combinación con estas pautas terapéuticas. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

Toxicidad en crías de animales

Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano, Votrient no debe administrarse a los menores de 2 años.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las



embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras reciben un tratamiento con Votrient.

Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4, la glucoproteína P (GPP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP). Se debe pensar en escoger otros medicamentos concomitantes que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A 4, la GPP o la BCRP.

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

**3.8.5 REVOLADE TABLETAS 25 mg
REVOLADE TABLETAS 50 mg**

Expediente : 20019167 / 20019264
Radicado : 20191223272
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Eltrombopag
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 04 de 2018 numeral 3.1.2.1 en el sentido de incluir la frase "previamente tratada" a la indicación TPI del producto, de acuerdo a antecedentes remitidos por el interesado.

INDICACIÓN APROBADA EN Acta No. 04 de 2018 numeral 3.1.2.1	INDICACIÓN SOLICITADA EN ESTA ACLARACIÓN
<p>Nuevas indicaciones: Revolade está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia.</p> <p>Revolade está indicado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • permitir el inicio del tratamiento con interferón; • optimizar el tratamiento con interferón. 	<p>Revolade está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) previamente tratada de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia.</p> <p>Revolade está indicado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • permitir el inicio del tratamiento con interferón; • optimizar el tratamiento con interferón.

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



Revolade está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor

Revolade está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor

Así mismo, el interesado allega inserto y declaración sucinta, en donde se puede evidenciar que la única información modificada sería la inclusión de la frase " previamente tratada" en la indicación en TPI.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1, en cuanto a la indicación, así:

Nuevas indicaciones:

Revolade está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) previamente tratada de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia.

Revolade está indicado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:

- permitir el inicio del tratamiento con interferón;
- optimizar el tratamiento con interferón.

Revolade está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor

3.8.6 BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL

Expediente : 20112074
Radicado : 20191235383
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

Composición:

Cada vial reconstituido de 3.08mL contiene Blinatumomab 38,5 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en Acta No. 14 de 2019 numeral 3.4.2.7., en el sentido de separar el texto de indicaciones de acuerdo al grupo etario, tal como se describe a continuación:

Como figura en concepto Acta No. 14 de 2019 numeral 3.4.2.7	Como solicita el interesado debe figurar
Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en <u>pacientes adultos y pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.</u>	Adultos: Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en <u>pacientes adultos en recaída o refractaria.</u>

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



	<p>Pediatría: Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B <u>en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.</u></p>
--	---

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, la Sala aclara el concepto del Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7, en cuanto a la indicación, así:

Nuevas indicaciones:

Adultos:

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Pediatría:

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

3.8.7 DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069

Radicado : 20191046349 / 20191113490 / 20191152966

CONCEPTO: la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2 en cuanto a la indicación, la cual debe figurar como se indica a continuación y no como se conceptuó en la precitada Acta:

Nuevas indicaciones:

Dermatitis atópica:

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica severa, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Asma:

Dupixent® está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células/ μ l) con exacerbaciones frecuentes que requieran hospitalización a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados u orales y agonistas β de acción prolongada.

3.8.8 DENG VAXIA

Expediente : 20094756

Radicado : 2015081304 / 2015092206 / 2016190062

Acta No. 01 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 de la Comisión Revisora aclara que el interesado del trámite conceptuado en el Acta 05 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.3, corresponde a Sanofi Pasteur S.A. y no el que figura en el Acta precitada.

Siendo las 16:00 del día 30 de Enero 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

ANA MARIA PEDROZA PASTRANA
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 01 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

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE
ARELLANO**
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 01 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

