

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

ACTA No. 05 DE 2017 PRIMERA PARTE

SESIÓN ORDINARIA

11, 12, 13 y 14 DE DICIEMBRE DE 2017

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.2 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS (REGISTRO SANITARIO NUEVO)**
 - 3.2.3 RENOVACIONES**
 - 3.2.4 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.2.7 NUEVA CONCENTRACIÓN**
 - 3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN**
 - 3.2.9 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS.**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

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
Jose Gilberto Orozco Díaz
Claudia Yaneth Niño Cordero
Johanna Andrea Garcia Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramirez Pedreros
Mayra Alejandra Gomez Leal
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 04 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB

Acta No. 04 de 2017 Segunda Parte SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1 SPINRAZA®

Expediente : 20134513
Radicado : 2017141954
Fecha : 02/10/2017
Interesado : Parexel international colombia S.A.S
Fabricante : Patheon Italia S.P.A./ Vetter Pharma-Fertigung

Composición: Cada mL contiene 2.4 mg de Nusinersen

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Spinraza está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones especiales de empleo

Procedimiento de punción lumbar: Existe un riesgo de presentar reacciones adversas como consecuencia del procedimiento de punción lumbar (p. ej., cefalea, dolor de espalda y vómitos). Se pueden observar posibles dificultades con esta vía de administración en pacientes muy jóvenes y en pacientes con escoliosis. A discreción del médico, se puede considerar el uso de ecografía u otras técnicas de imagen para guiar la administración intratecal de Spinraza.

Trombocitopenia y anomalías en la coagulación

Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia grave aguda, tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea o intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de sangre para controlar los niveles de plaquetas y la coagulación antes de la administración de Spinraza.

Toxicidad renal

Se ha observado toxicidad renal tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea e intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de orina para controlar los niveles de proteína en orina (preferiblemente en la primera orina de la mañana). En caso de

proteinuria persistente, se debe considerar la realización de evaluaciones adicionales.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Spinraza se basó en dos estudios clínicos de fase 3 en lactantes (CS3B) y niños (CS4) con AME y en estudios abiertos que incluyeron lactantes presintomáticos genéticamente diagnosticados de AME y lactantes y niños con AME. De los 260 pacientes que recibieron Spinraza durante un tiempo de hasta 4 años, 154 pacientes recibieron el tratamiento durante al menos 1 año.

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los siguientes datos de frecuencia:

Muy frecuentes (> 1/10) Frecuentes: (> 1/100 a <1/10)

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al procedimiento de punción lumbar notificadas en el estudio CS4 (AME de inicio más tardío) con una incidencia al menos un 5 % mayor en los pacientes tratados con Spinraza que con el control simulado.

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Término preferente de MedDRA	Categoría de frecuencia, n=84 Spinraza
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea *	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómitos *	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda *	Muy frecuentes

*Reacciones adversas consideradas relacionadas con el procedimiento de punción lumbar. Estas reacciones se pueden considerar manifestaciones del síndrome pospunción lumbar.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han observado reacciones adversas asociadas a la administración de Spinraza mediante punción lumbar. La mayoría de estas reacciones se notifican dentro de las 72 horas siguientes al procedimiento. La incidencia y la gravedad de estas reacciones fueron coherentes con las reacciones esperadas con la punción

lumbar. En los ensayos clínicos de Spinraza no se han observado complicaciones graves de la punción lumbar, como infecciones graves.

Algunas reacciones adversas frecuentemente asociados a la punción lumbar (p. ej., cefalea y dolor de espalda) no se pudieron evaluar en la población lactante expuesta a Spinraza debido a la limitada comunicación propia de ese grupo de edad.

Inmunogenicidad

Se determinó la respuesta inmunogénica a nusinersen en 148 pacientes con muestras de plasma basales y posbasales evaluadas para anticuerpos antimedamento. En general, la incidencia de anticuerpos antimedamento fue baja. Siete pacientes (5 %) desarrollaron anticuerpos antimedamento durante el tratamiento, de los cuales 2 casos fueron transitorios, 2 se consideraron persistentes y 3 no se confirmaron. No hubo ningún efecto evidente del desarrollo de anticuerpos antimedamento en la respuesta clínica, en las reacciones adversas o en el perfil farmacocinético de nusinersen.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones. Los estudios in vitro indicaron que nusinersen no induce ni inhibe el metabolismo mediado por CYP450. Los estudios in vitro indican que la probabilidad de interacciones con nusinersen debido a la competición por la unión a proteínas plasmáticas o debido a la competición con los transportadores o inhibición de los mismos es baja.

Vía de administración: Spinraza se administra por vía intratecal mediante punción lumbar

Dosificación y Grupo etario: La dosis recomendada es 12 mg (5 ml) por administración.

El tratamiento con Spinraza se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico con 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

- Europa - EU/1/17/1188/001 (Comisión Europea) – 30/05/17 - Tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q (AME).

- Estados Unidos: NDA 209531 (FDA) – 23/12/16 – Tratamiento de la atrofia muscular espinal en pacientes pediátricos y adultos.
- Canadá: DIN 02465663 (Health Canada) – 29/06/17 - Tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q (AME).
- Japón: 22900AMX00587000 (PMDA)- 03/07/17 – Atrofia Muscular Espinal Infantil.
- Brasil: 1.69930008.001-0 (ANVISA) – 28/08/17 - Tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q.

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
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- inclusión en el listado de vitales no disponibles
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017141954
- Información para prescribir mediante radicado No. 2017141954

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

Composición: Cada mL contiene 2.4 mg de Nusinersen

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicación: Spinraza está indicado para iniciar tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q tipo 1 (werdning-Hoffman) en menores de 6 meses confirmado con diagnóstico genético.

Para los otros grupos etarios y los otros subtipos de atrofia muscular espinal el interesado debe allegar información adicional incluyendo los resultados finales de los estudios en curso.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones especiales de empleo

Procedimiento de punción lumbar: Existe un riesgo de presentar reacciones adversas como consecuencia del procedimiento de punción lumbar (p. ej., cefalea, dolor de espalda y vómitos). Se pueden observar posibles dificultades con esta vía de administración en pacientes muy jóvenes y en pacientes con escoliosis. A discreción del médico, se puede considerar el uso de ecografía u otras técnicas de imagen para guiar la administración intratecal de Spinraza.

Trombocitopenia y anomalías en la coagulación

Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia grave aguda, tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea o intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de sangre para controlar los niveles de plaquetas y la coagulación antes de la administración de Spinraza.

Toxicidad renal

Se ha observado toxicidad renal tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea e intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de orina para controlar los niveles de proteína en orina (preferiblemente en la primera orina de la mañana). En caso de proteinuria persistente, se debe considerar la realización de evaluaciones adicionales.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Spinraza se basó en dos estudios clínicos de fase 3 en lactantes (CS3B) y niños (CS4) con AME y en estudios abiertos que incluyeron lactantes presintomáticos genéticamente diagnosticados de AME y lactantes y niños con AME. De los 260 pacientes que recibieron

Spinraza durante un tiempo de hasta 4 años, 154 pacientes recibieron el tratamiento durante al menos 1 año.

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los siguientes datos de frecuencia:

Muy frecuentes (> 1/10) Frecuentes: (> 1/100 a <1/10)

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al procedimiento de punción lumbar notificadas en el estudio CS4 (AME de inicio más tardío) con una incidencia al menos un 5 % mayor en los pacientes tratados con Spinraza que con el control simulado.

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Término preferente de MedDRA	Categoría de frecuencia, n=84 Spinraza
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea *	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómitos *	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda *	Muy frecuentes

*Reacciones adversas consideradas relacionadas con el procedimiento de punción lumbar. Estas reacciones se pueden considerar manifestaciones del síndrome postpunción lumbar.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han observado reacciones adversas asociadas a la administración de Spinraza mediante punción lumbar. La mayoría de estas reacciones se notifican dentro de las 72 horas siguientes al procedimiento. La incidencia y la gravedad de estas reacciones fueron coherentes con las reacciones esperadas con la punción lumbar. En los ensayos clínicos de Spinraza no se han observado complicaciones graves de la punción lumbar, como infecciones graves.

Algunas reacciones adversas frecuentemente asociados a la punción lumbar (p. ej., cefalea y dolor de espalda) no se pudieron evaluar en la población lactante expuesta. a Spinraza debido a la limitada comunicación propia de ese grupo de edad.

Inmunogenicidad

Se determinó la respuesta inmunogénica a nusinersen en 148 pacientes con muestras de plasma basales y posbasales evaluadas para anticuerpos antimedamento. En general, la incidencia de anticuerpos antimedamento fue baja. Siete pacientes (5 %) desarrollaron anticuerpos antimedamento durante el tratamiento, de los cuales 2 casos fueron transitorios, 2 se consideraron persistentes y 3 no se confirmaron. No hubo ningún efecto evidente del desarrollo de anticuerpos antimedamento en la respuesta clínica, en las reacciones adversas o en el perfil farmacocinético de nusinersen.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones. Los estudios in vitro indicaron que nusinersen no induce ni inhibe el metabolismo mediado por CYP450. Los estudios in vitro indican que la probabilidad de interacciones con nusinersen debido a la competición por la unión a proteínas plasmáticas o debido a la competición con los transportadores o inhibición de los mismos es baja.

Vía de administración: Spinraza se administra por vía intratecal mediante punción lumbar

Dosificación y Grupo etario: La dosis recomendada es 12 mg (5 ml) por administración.

El tratamiento con Spinraza se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico con 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Se aprueba en Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N200 únicamente para iniciar tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q tipo 1 (werdning-Hoffman) en menores de 6 meses confirmado con diagnóstico genético.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para perescribir al presente concepto

Así mismo, la Sala recomienda incluir Nusinersen 2.4 mg/mL en la Forma farmacéutica: Solución Inyectable en el listado de medicamentos vitales no disponibles

En cuanto al plan de gestión del riesgo, una vez revisada la información de evaluación farmacológica suministrada por el titular se considera que el PGR es adecuado y sigue los lineamientos requeridos en el plan de Farmacovigilancia; los riesgos se encuentran claramente identificados. De ser aprobada su comercialización, se solicita allegar PSUR conforme al tiempo establecido en normas ICH y la planeación para el seguimiento de los pacientes sometidos al tratamiento con este medicamento.

Por último, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Nusinersen 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.

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

3.1.1.2 LUBILAX®

Expediente : 20134965
Radicado : 2017147073
Fecha : 10/10/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Solución oftálmica estéril, que contiene lifitegras al 5% (50 mg/mL), libre de preservantes

Forma farmacéutica: Frasco cuentagotas

Indicaciones: Tratamiento de los signos y síntomas que acompañan el síndrome de ojo seco, de cualquier etiología.

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y advertencias:

- El Lifitegras es solamente para uso oftálmico.

- Es importante aprender y adherirse a las técnicas de administración adecuadas para evitar lesiones oculares o contaminación de la solución oftálmica.
- Almacenar el frasco gotero en un lugar adecuado y libre de contaminación.
- Se debe administrar la solución oftálmica inmediatamente después de abrir el envase, y taparse una vez sea utilizado el producto.
- Si se usan lentes de contacto, es importante retirar los lentes antes de la administración, y se pueden volver a poner 15 minutos después de la administración de la gota.
- Es importante informar al médico tratante sobre las terapias oftálmicas concomitantes que utilice. La aplicación de otro tipo de fármacos tópicos oftálmicos debe ir acompañada de un intervalo de aplicación de 15 minutos, entre un producto y otro.
- Para una correcta administración del producto se recomienda ver el inserto anexo dentro de la caja comercial.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes, con una incidencia 5-25%, fueron irritación en el sitio de instilación, disgeusia y disminución de la agudeza visual.

Cinco estudios clínicos para evaluar la eficacia y seguridad del uso de Lifitegras solución oftálmica al 5% para el tratamiento de los signos y síntomas que acompañan el síndrome de ojo seco, involucraron 1.401 pacientes. La mayoría (84%) recibió el lifitegras durante 3 meses de tratamiento y 170 pacientes fueron expuestos a Lifitegrast aproximadamente por 12 meses. La mayoría de los pacientes tratados fueron mujeres (77%). Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el 5-25%, de los pacientes fueron irritación en el sitio de instilación, disgeusia y disminución de la agudeza visual.

Otras reacciones adversas notificadas en un 1% a 5% de los pacientes fueron: visión borrosa, hiperemia conjuntival, irritación ocular, aumento de lagrimeo, secreción ocular, malestar ocular, prurito ocular, cefalea, y sinusitis

Interacciones: No se han descrito a la fecha.

Vía de administración: Para uso oftálmico tópico solamente.

Dosificación y Grupo etario: 1 gota dos veces al día. Es decir, 1 gota cada 12 horas.

Mayores de 17 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Historial comercial: Este principio activo se comercializa en Estados Unidos desde el primer semestre del 2016.

Experiencia post-comercialización: Se han identificado las reacciones adversas ya citadas durante el uso post-comercialización. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición.

Trastornos del sistema inmunológico. Hipersensibilidad: Se han notificado reacciones adversas de hipersensibilidad en post- comercialización, incluyendo reacciones de hipersensibilidad de tipo IV con dificultad respiratoria, lengua hinchada y asma

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 considera que, tratándose de un producto nuevo, el interesado debe allegar la información preclínica completa para el principio activo, incluyendo toxicidad aguda, subaguda y crónica, teratogenicidad, carcinogenicidad, farmacocinéticos entre otros.

Adicionalmente, los estudios clínicos presentados son comparados con placebo por tanto la Sala condidera que el interesado debe justificar la no utilización de un comparador activo dado que existen alternativas disponibles.

Por otro lado, teniendo en cuenta que los resultados en eficacia en algunos de los estudios clínicos presentados no fueron estadísticamente significativos la Sala considera que se debe presentar información clínica adicional, que permita establecer la real eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, se solicita allegar un PGR actualizado teniendo en cuenta que:

En diciembre de 2017 se emitió el nuevo folleto de la FDA donde se registran casos raros de hipersensibilidad con reacción anafiláctica, broncoespasmo, estrés respiratorio, edema de faringe, angioedema y urticaria durante la fase postcomercialización (Diciembre 2017), riesgos no contemplados en el PGR allegado.

Las fechas de PGR inicial y de corte son posteriores y no corresponden con la fecha de elaboración del documento.

Por último, el interesado debe allegar el inserto y la información para prescribir en idioma español

3.1.1.3 VARGATEF® 100 mg CÁPSULAS VARGATEF® 150 mg CÁPSULAS

Expediente : 20114966
Radicado : 2016130161 / 2017033251 / 2017148172
Fecha : 12/10/2017
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.
Fabricante : Catalent Germany Eberbach GmbH; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Composición:

- Cada cápsula contiene 100mg de nintedanib (=base libre) correspondiente a 120,4 mg de nintedanib esilato.
- Cada cápsula contiene 150mg de nintedanib (=base libre) correspondiente a 180,6 mg de nintedanib esilato

Forma Farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Vargatef® está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (non-small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzado, metastásico o recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma tras la quimioterapia de primera línea.

Contraindicaciones:

- Vargatef® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes.

- Vargatef® está contraindicado durante el embarazo.
- Para obtener información sobre las contraindicaciones de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Precauciones y Advertencias:

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea:

La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel. En el estudio clínico LUME-Lung 1, la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea leve o moderada. El 6,3 % de los pacientes tuvieron diarrea de grado ≥ 3 en el caso del tratamiento combinado en comparación con un 3,6 % en los pacientes tratados con docetaxel solo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®.

Náuseas y vómitos:

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de severidad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia. Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (incluyendo terapia antiemética), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®.

En el caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

Neutropenia y septicemia:

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE > 3 en los pacientes tratados con Vargatef® en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. Debe efectuarse un control frecuente mediante hemogramas completos al comienzo de cada ciclo de tratamiento y alrededor del nadir en los pacientes que reciban tratamiento con

nintedanib en combinación con docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo de la combinación.

Función hepática:

La seguridad y la eficacia de Vargatef® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos.

La administración de nintedanib estuvo asociada con una elevación de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) o de los valores de bilirrubina, con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Estas elevaciones fueron reversibles en la mayoría de los casos.

Deben investigarse los niveles de transaminasas, ALKP y bilirrubina antes de iniciar un tratamiento combinado de Vargatef® más docetaxel. Los valores de tales parámetros deben controlarse según esté clínicamente indicado o bien a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento y con una frecuencia mensual en el caso de que Vargatef® se continúe como monoterapia tras la interrupción del docetaxel.

Si se detectaran elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con Vargatef®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas y deben tomarse las medidas necesarias según sea pertinente.

En el caso de cambios específicos en los valores de los parámetros hepáticos ($AST/ALT > 3$ veces el ULN en combinación con bilirrubina ≥ 2 veces el ULN y $ALKP < 2$ veces el ULN), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

Poblaciones especiales:

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, tuvo una correlación inversa con el peso corporal y fue en general más alta en los pacientes de raza asiática. Esto puede dar lugar a un

mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas. Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten varios de dichos factores de riesgo.

En el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), hubo una frecuencia más alta de eventos adversos serios en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel con un peso corporal de menos de 50 kg en comparación con los pacientes con un peso corporal ≥ 50 kg; sin embargo, el número de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue reducido. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho en los pacientes cuyo peso corporal sea < 50 kg.

Hemorragia:

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En el estudio clínico (LUME-Lung 1) con Vargatef[®], la frecuencia de sangrado en ambos grupos de tratamiento resultó comparable. La epistaxis leve a moderada representó el evento de sangrado más frecuente. La mayoría de los eventos de sangrado mortales estuvieron asociados con tumores. No hubo desequilibrios en los sangrados respiratorios o mortales, y no se reportó ningún caso de sangrado intracerebral.

Los pacientes con sangrado pulmonar reciente ($> 2,5$ ml sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitarios han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef[®] en dichos pacientes.

Metástasis cerebrales:

Metástasis cerebrales estables:

No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales adecuadamente tratadas previamente que habían estado estables durante ≥ 4 semanas antes del inicio del tratamiento con Vargatef[®]. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.

Metástasis cerebrales activas:

Los pacientes con metástasis cerebrales activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con Vargatef[®] en dichos pacientes.

Anticoagulación terapéutica:

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una

dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con Vargatef®. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de Vargatef® en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos de sangrado en dichos pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, como ser warfarina o fenprocoumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina o de RIN o bien episodios de sangrado clínico.

Eventos tromboembólicos arteriales:

La frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en el estudio 1199.13, de fase 3 (LUME-Lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de este estudio. No obstante ello, se observó una frecuencia incrementada de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tratados con monoterapia de nintedanib.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con Vargatef® tienen un riesgo incrementado de desarrollar tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. Vargatef® debe ser interrumpido en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente mortales.

Perforaciones gastrointestinales:

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre los grupos de tratamiento en el estudio LUME-Lung 1

Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. Por lo tanto, debe

dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Vargatef®. El tratamiento con Vargatef® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas:

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Lecitina de soja:

Las cápsulas blandas de Vargatef® contienen lecitina de soja.

Reacciones Adversas:

Efectos Secundarios

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio internacional, doble ciego, aleatorizado, pivote, de fase 3, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se comparó el tratamiento con nintedanib más docetaxel frente a un placebo más docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de primera línea. Las reacciones adversas específicas de nintedanib informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. En la Tabla 1 se brinda un resumen de las reacciones adversas, ordenadas por Clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC).

Tabla 1. Resumen de reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea

Vómitos

Náuseas

Dolor abdominal

Perforación²⁾

Pancreatitis³⁾

Trastornos hepatobiliares:

Elevación de las enzimas hepáticas

Alanina aminotransferasa (ALT)

Aspartato aminotransferasa (AST)

Fosfatasa alcalina (ALKP)

Gamma glutamiltransferasa (GGT)

Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares:

Hipertensión

Tromboembolia venosa

Sangrado²⁾

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Neutropenia¹⁾

Trombocitopenia

Infecciones e infestaciones:

Septicemia¹⁾

Neutropenia febril¹⁾

Abscesos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Disminución del apetito

Deshidratación

Desequilibrio electrolítico

Trastornos del sistema nervioso:

Neuropatía periférica¹⁾

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Mucositis¹⁾, incl. Estomatitis

Erupción cutánea

- 1) Sírvase consultar también la información del producto de docetaxel.
- 2) La frecuencia no resultó incrementada en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel en comparación con placebo más docetaxel.
- 3) Se han informado eventos de pancreatitis en pacientes que toman nintedanib para el tratamiento de la FPI y NSCLC. La mayoría de estos eventos se informó en los pacientes tratados por la indicación FPI

Interacciones:

Glicoproteína P (P-gp):

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la $C_{máx}$ en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la $C_{máx}$ ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con Vargatef[®], los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef[®].

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.

Alimentos:

Se recomienda que Vargatef[®] se administre con alimentos.

Enzimas del citocromo (CYP):

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

Coadministración con otros fármacos:

La coadministración de nintedanib junto con docetaxel (75 mg/m²) no alteró la farmacocinética de estos fármacos en ningún grado relevante

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos hormonales

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias oncológicas.

Para obtener información sobre la posología, el modo de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

La dosis recomendada de Vargatef® es 200 mg en dos tomas diarias administradas con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí, en los días 2 a 21 de un ciclo de tratamiento estándar de docetaxel de 21 días.

Vargatef® no debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (= día 1).

Las cápsulas de Vargatef® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg.

Tras la interrupción del docetaxel, los pacientes pueden continuar el tratamiento con Vargatef® mientras se observe un beneficio clínico o bien hasta que se produzca una toxicidad inaceptable

Ajustes de la dosis:

Como medida inicial para el manejo de las reacciones adversas (ver Tabla 2 y 3), el tratamiento con Vargatef® debe suspenderse temporariamente hasta que la reacción adversa específica se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento (a grado 1 o al valor basal). El tratamiento con Vargatef® puede reanudarse en una dosis menor. Se recomienda realizar ajustes escalonados de la dosis a razón de 100 mg por día (es decir, una reducción de 50 mg por cada toma diaria) sobre la base del perfil individual de seguridad y tolerabilidad del paciente, según se describe en la Tabla 2 y en la Tabla 3.

En el caso de que la(s) reacción(es) adversa(s) persista(n), es decir, si el paciente no tolera el régimen de dos tomas diarias de 100mg cada una, deberá interrumpirse definitivamente el tratamiento con Vargatef®.

En el caso de elevaciones específicas de la aspartato aminotransferasa (AST) / Alanina aminotransferasa (ALT) a valores equivalentes a > 3 veces el límite normal superior (upper limit normal, ULN) en combinación con un incremento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y un nivel de fosfatasa alcalina (ALKP) < 2 veces el ULN (ver Tabla 3), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

Tabla 2 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® en caso de diarrea, vómitos y otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas, excepto elevaciones de las enzimas hepáticas (ver Tabla 3)

Grado CTCAE* de las reacciones adversas	Ajuste de dosis
Diarrea igual a grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	
O BIEN Diarrea $>$ grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación a grado 1 o valor basal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de considerarse necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Vómitos ** $>$ grado 2 y/o Náuseas $>$ grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antiemético**	
Otra reacción adversa hematológica o no hematológica $>$ grado 3	

* CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

** Véase también la sección Advertencias y precauciones especiales

Tabla 3 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® (nintedanib) en caso de elevaciones de AST y/o ALT y de la bilirrubina

Elevaciones de la AST / ALT y de la bilirrubina	Ajuste de dosis
Elevación de los valores de AST y/o ALT a $> 2,5$ veces el ULN en combinación con elevación de la bilirrubina total a $\geq 1,5$ veces	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación de los valores de las transaminasas a un nivel $\leq 2,5$ veces el ULN

el ULN O bien Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 5 veces el ULN	en combinación con el retorno de la bilirrubina al rango normal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y (en el caso de que se considere necesaria una 2da. reducción de la dosis) de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 3 veces el ULN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y ALKP < 2 veces el ULN	A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa;
 ALKP: Fosfatasa alcalina; ULN: Límite normal superior (upper limit of normal)

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:

La seguridad y la eficacia de Vargatef® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente.

Raza:

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Vargatef®. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal:

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Vargatef®.

Insuficiencia renal:

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones. No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina: $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$).

Insuficiencia hepática:

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B; véase la sección Farmacocinética).

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve sobre la base de los datos clínicos disponibles (Child Pugh A).

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con Vargatef® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C).

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (máximo recomendado human dose, MRHD), de 200 mg dos veces al día.

Anticoncepción:

Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que sean tratadas con Vargatef® que deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Vargatef® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Vargatef®.

Embarazo:

No existe información sobre el uso de Vargatef® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con Vargatef®.

Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Vargatef®.

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo Vargatef®, deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Amamantamiento / lactancia:

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Vargatef®.

Para obtener información de docetaxel relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir Vehículos y Operar Maquinaria:

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Vargatef®.

Sobredosis:

No existe ningún antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis de Vargatef®. La dosis única más alta de nintedanib administrada en los estudios de fase I fue 450 mg una vez al día.

Asimismo, 2 pacientes del programa de oncología tuvieron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día (b.i.d.) durante un total de hasta ocho días. Los eventos adversos observados fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, elevación de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de dichas reacciones adversas.

En el caso de una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento y deben iniciarse medidas de soporte generales según corresponda.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2017029519, sobre la Evaluación Farmacológica de los productos Vargatef® 100mg y Vargatef® 150mg, la información para prescribir versión 0286-07 del 14 de Julio de 2016 e inserto No. 20160714, una vez concedido el Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, tratándose de una molécula de síntesis química y su vía de administración es oral, lo cual puede ser ventajoso comparado con terapias biológicas y dado que es un tratamiento de segunda línea cuando el inicial haya fallado y este no incluyó docetaxel o inhibidores del VEGF (con excepción de bevacizumab.), la Sala considera que para el subgrupo de pacientes con histología tumoral de adenocarcinoma el medicamento de la referencia presenta algunos beneficios en sobrevida global y la calidad de vida no se ve afectada teniendo en cuenta que la diferencia en el total de reacciones adversas serias en los grupos comparados no es estadísticamente significativa. Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia únicamente con la siguiente indicación:

Composición:

- Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (=base libre) correspondiente a 120,4 mg de nintedanib esilato.
- Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib (=base libre) correspondiente a 180,6 mg de nintedanib esilato

Forma Farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Tratamiento de segunda línea de pacientes con CPNM localmente avanzado, metastásico o localmente recidivante con histología de adenocarcinoma tras una primera línea de quimioterapia siempre y cuando la primera línea no haya incluido docetaxel o inhibidores del VEGF, con excepción de bevacizumab.

Contraindicaciones:

- Vargatef® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes.

- Vargatef® está contraindicado durante el embarazo.
- Para obtener información sobre las contraindicaciones de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Precauciones y Advertencias:

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea:

La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel. En el estudio clínico LUME-Lung 1, la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea leve o moderada. El 6,3 % de los pacientes tuvieron diarrea de grado ≥ 3 en el caso del tratamiento combinado en comparación con un 3,6 % en los pacientes tratados con docetaxel solo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®.

Náuseas y vómitos:

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de severidad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia. Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (incluyendo terapia antiemética), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®.

En el caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

Neutropenia y septicemia:

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE > 3 en los pacientes tratados con Vargatef® en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. Debe efectuarse un control frecuente mediante hemogramas completos al comienzo de cada ciclo de tratamiento y alrededor del nadir en los pacientes que reciban tratamiento con nintedanib en combinación con docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo de la combinación.

Función hepática:

La seguridad y la eficacia de Vargatef® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos.

La administración de nintedanib estuvo asociada con una elevación de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) o de los valores de bilirrubina, con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Estas elevaciones fueron reversibles en la mayoría de los casos.

Deben investigarse los niveles de transaminasas, ALKP y bilirrubina antes de iniciar un tratamiento combinado de Vargatef® más docetaxel. Los valores de tales parámetros deben controlarse según esté clínicamente indicado o bien a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento y con una frecuencia mensual en el caso de que Vargatef® se continúe como monoterapia tras la interrupción del docetaxel.

Si se detectaran elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporalmente o definitivamente el tratamiento con Vargatef®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas y deben tomarse las medidas necesarias según sea pertinente.

En el caso de cambios específicos en los valores de los parámetros hepáticos ($AST/ALT > 3$ veces el ULN en combinación con bilirrubina ≥ 2 veces el ULN y $ALKP < 2$ veces el ULN), debe suspenderse el tratamiento con

Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

Poblaciones especiales:

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, tuvo una correlación inversa con el peso corporal y fue en general más alta en los pacientes de raza asiática. Esto puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas. Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten varios de dichos factores de riesgo.

En el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), hubo una frecuencia más alta de eventos adversos serios en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel con un peso corporal de menos de 50 kg en comparación con los pacientes con un peso corporal ≥ 50 kg; sin embargo, el número de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue reducido. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho en los pacientes cuyo peso corporal sea < 50 kg.

Hemorragia:

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En el estudio clínico (LUME-Lung 1) con Vargatef®, la frecuencia de sangrado en ambos grupos de tratamiento resultó comparable. La epistaxis leve a moderada representó el evento de sangrado más frecuente. La mayoría de los eventos de sangrado mortales estuvieron asociados con tumores. No hubo desequilibrios en los sangrados respiratorios o mortales, y no se reportó ningún caso de sangrado intracerebral.

Los pacientes con sangrado pulmonar reciente ($> 2,5$ ml sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitarios han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

Metástasis cerebrales:

Metástasis cerebrales estables:

No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales adecuadamente tratadas previamente que habían estado estables durante ≥ 4 semanas antes del inicio del tratamiento con Vargatef®. No obstante ello, dichos pacientes

deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.

Metástasis cerebrales activas:

Los pacientes con metástasis cerebrales activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

Anticoagulación terapéutica:

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con Vargatef®. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de Vargatef® en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos de sangrado en dichos pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, como ser warfarina o fenprocoumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina o de RIN o bien episodios de sangrado clínico.

Eventos tromboembólicos arteriales:

La frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en el estudio 1199.13, de fase 3 (LUME-Lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de este estudio. No obstante ello, se observó una frecuencia incrementada de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tratados con monoterapia de nintedanib.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con Vargatef® tienen un riesgo incrementado de desarrollar tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa

profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. Vargatef® debe ser interrumpido en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente mortales.

Perforaciones gastrointestinales:

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre los grupos de tratamiento en el estudio LUME-Lung 1

Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Vargatef®. El tratamiento con Vargatef® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas:

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Lecitina de soja:

Las cápsulas blandas de Vargatef® contienen lecitina de soja.

Reacciones Adversas:

Efectos Secundarios

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio internacional, doble ciego, aleatorizado, pivote, de fase 3, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se comparó el tratamiento con nintedanib más docetaxel frente a un placebo más docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de

primera línea. Las reacciones adversas específicas de nintedanib informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. En la Tabla 1 se brinda un resumen de las reacciones adversas, ordenadas por Clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC).

Tabla 1. Resumen de reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea
 Vómitos
 Náuseas
 Dolor abdominal
 Perforación²⁾
 Pancreatitis³⁾

Trastornos hepatobiliares:

Elevación de las enzimas hepáticas
 Alanina aminotransferasa (ALT)
 Aspartato aminotransferasa (AST)
 Fosfatasa alcalina (ALKP)
 Gamma glutamiltransferasa (GGT)
 Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares:

Hipertensión
 Tromboembolia venosa
 Sangrado²⁾

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Neutropenia¹⁾
 Trombocitopenia

Infecciones e infestaciones:

Septicemia¹⁾
 Neutropenia febril¹⁾
 Abscesos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Disminución del apetito
 Deshidratación

Desequilibrio electrolítico

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica¹⁾

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Mucositis¹⁾, incl. Estomatitis Erupción cutánea

- 1) Sírvasse consultar también la información del producto de docetaxel.
- 2) La frecuencia no resultó incrementada en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel en comparación con placebo más docetaxel.
- 3) Se han informado eventos de pancreatitis en pacientes que toman nintedanib para el tratamiento de la FPI y NSCLC. La mayoría de estos eventos se informó en los pacientes tratados por la indicación FPI

Interacciones:

Glicoproteína P (P-gp):

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la $C_{\text{máx}}$ en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la $C_{\text{máx}}$ ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con Vargatef[®], los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef[®].

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.

Alimentos:

Se recomienda que Vargatef® se administre con alimentos.

Enzimas del citocromo (CYP):

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

Coadministración con otros fármacos:

La coadministración de nintedanib junto con docetaxel (75 mg/m²) no alteró la farmacocinética de estos fármacos en ningún grado relevante

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos hormonales

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias oncológicas.

Para obtener información sobre la posología, el modo de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

La dosis recomendada de Vargatef® es 200 mg en dos tomas diarias administradas con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí, en los días 2 a 21 de un ciclo de tratamiento estándar de docetaxel de 21 días.

Vargatef® no debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (= día 1).

Las cápsulas de Vargatef® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse.

En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg.

Tras la interrupción del docetaxel, los pacientes pueden continuar el tratamiento con Vargatef® mientras se observe un beneficio clínico o bien hasta que se produzca una toxicidad inaceptable

Ajustes de la dosis:

Como medida inicial para el manejo de las reacciones adversas (ver Tabla 2 y 3), el tratamiento con Vargatef® debe suspenderse temporariamente hasta que la reacción adversa específica se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento (a grado 1 o al valor basal). El tratamiento con Vargatef® puede reanudarse en una dosis menor. Se recomienda realizar ajustes escalonados de la dosis a razón de 100 mg por día (es decir, una reducción de 50 mg por cada toma diaria) sobre la base del perfil individual de seguridad y tolerabilidad del paciente, según se describe en la Tabla 2 y en la Tabla 3.

En el caso de que la(s) reacción(es) adversa(s) persista(n), es decir, si el paciente no tolera el régimen de dos tomas diarias de 100mg cada una, deberá interrumpirse definitivamente el tratamiento con Vargatef®.

En el caso de elevaciones específicas de la aspartato aminotransferasa (AST) / Alanina aminotransferasa (ALT) a valores equivalentes a > 3 veces el límite normal superior (upper limit normal, ULN) en combinación con un incremento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y un nivel de fosfatasa alcalina (ALKP) < 2 veces el ULN (ver Tabla 3), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

Tabla 2 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® en caso de diarrea, vómitos y otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas, excepto elevaciones de las enzimas hepáticas (ver Tabla 3)

Grado CTCAE* de las reacciones adversas	Ajuste de dosis
Diarrea igual a grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	
O BIEN Diarrea $>$ grado 3	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación a grado 1 o valor basal,

a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de considerarse necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Vómitos ** > grado 2 y/o Náuseas > grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antiemético**	
Otra reacción adversa hematológica o no hematológica > grado 3	

* **CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events)**

** Véase también la sección Advertencias y precauciones especiales

Tabla 3 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® (nintedanib) en caso de elevaciones de AST y/o ALT y de la bilirrubina

Elevaciones de la AST / ALT y de la bilirrubina	Ajuste de dosis
Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 2,5 veces el ULN en combinación con elevación de la bilirrubina total a $\geq 1,5$ veces el ULN O bien Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 5 veces el ULN	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación de los valores de las transaminasas a un nivel $\leq 2,5$ veces el ULN en combinación con el retorno de la bilirrubina al rango normal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y (en el caso de que se considere necesaria una 2da. reducción de la dosis) de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 3 veces el ULN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y ALKP < 2 veces el ULN	A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

**AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa;
ALKP: Fosfatasa alcalina; ULN: Límite normal superior (upper limit of normal)**

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:

La seguridad y la eficacia de Vargatef® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los

pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente.

Raza:

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Vargatef®. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal:

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Vargatef®.

Insuficiencia renal:

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones. No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina: CrCl < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática:

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B; véase la sección Farmacocinética).

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve sobre la base de los datos clínicos disponibles (Child Pugh A).

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con Vargatef® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C).

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada.

máxima para los seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD), de 200 mg dos veces al día.

Anticoncepción:

Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que sean tratadas con Vargatef® que deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Vargatef® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Vargatef®.

Embarazo:

No existe información sobre el uso de Vargatef® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con Vargatef®.

Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Vargatef®.

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo Vargatef®, deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Amamantamiento / lactancia:

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Vargatef®.

Para obtener información de docetaxel relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir Vehículos y Operar Maquinaria:

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Vargatef®.

Sobredosis:

No existe ningún antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis de Vargatef®. La dosis única más alta de nintedanib administrada en los estudios de fase I fue 450 mg una vez al día.

Asimismo, 2 pacientes del programa de oncología tuvieron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día (b.i.d.) durante un total de hasta ocho días. Los eventos adversos observados fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, elevación de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de dichas reacciones adversas.

En el caso de una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento y deben iniciarse medidas de soporte generales según corresponda.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 0286-07 del 14 de Julio de 2016 y el inserto No. 20160714 para el producto de la referencia.

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

3.1.1.4 STIVARGA®

Expediente : 20123627
Radicado : 2017023567 / 2017122485
Fecha : 28/08/2017
Interesado : Bayer S.A
Fabricante : Bayer Pharma AG

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de Regorafenib

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Stivarga está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (HCC) que han recibido tratamiento previo con terapia sistémica.

Contraindicaciones: No hay contraindicación para el uso de Sitavrga

Precauciones y Advertencias: Efectos hepáticos

Con frecuencia, se han observado alteraciones en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT]), aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con Stivarga. Se han informado alteraciones en la prueba de la función hepática (Grado 3 a 4) y disfunción hepática con manifestaciones clínicas (incluidos desenlaces mortales) en una pequeña proporción de pacientes.

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Stivarga y monitorear atentamente (al menos cada dos semanas) durante los primeros 2 meses de tratamiento. Posteriormente, el monitoreo periódico debe continuar al menos una vez por mes y según resulte indicado desde el punto de vista clínico.

Regorafenib es un inhibidor de la uridindifosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1 . Puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert.

Para los pacientes en los que se observó deterioro de las pruebas de la función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga (es decir, donde no es evidente ninguna causa alternativa, como una colestasis pos hepática o la

progresión de la enfermedad), debe seguirse la modificación de la dosis y el asesoramiento sobre monitoreo en la Tabla 2.

Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática.

Se recomienda efectuar un monitoreo meticuloso de la seguridad general en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que no se ha estudiado Stivarga en esta población y la exposición podría aumentar en estos pacientes.

Pacientes con tumores KRAS mutado

En pacientes con tumores KRAS mutado se observó una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión y se documentó un efecto numéricamente menor de la supervivencia global. Con base en la considerable toxicidad relacionada con el tratamiento, se recomienda a los médicos evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos cuando se prescriba regorafenib en pacientes con tumores KRAS mutado.

Hemorragia

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de eventos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron mortales. Se deben monitorear los hemogramas y los parámetros de coagulación en pacientes con afecciones que los predisponen al sangrado y en los que son tratados con anticoagulantes (p. ej., warfarina y otros cumarínicos (femprocoumona) u otros medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de sangrado. En caso de sangrado grave que necesite intervención médica urgente, debe considerarse la suspensión permanente de Stivarga.

Se ha informado perforación gastrointestinal (incluidos desenlaces mortales) y fístulas en pacientes tratados con Stivarga. Se sabe que estos eventos también son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales. Se recomienda la interrupción de Stivarga en pacientes que presentan perforación gastrointestinal o fístula. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con Stivarga después de una perforación gastrointestinal o fístula.

Isquemia e infarto cardíacos

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de isquemia de miocardio. En pacientes que presentan isquemia y/o infartos cardíacos, se recomienda la interrupción de Stivarga hasta su resolución. La decisión de reiniciar la terapia con Stivarga debe tomarse en función de una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales del paciente individual. Stivarga debe ser suspendido permanentemente si no hay resolución.

No se observó ninguna diferencia entre Stivarga y el placebo en la incidencia de arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR o PRES)

Los signos y los síntomas del RPLS incluyen convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de RPLS requiere confirmación por diagnóstico por imágenes del cerebro. En pacientes que presentan RPLS, se recomienda la suspensión de Stivarga, junto con el control de la hipertensión y el tratamiento médico de apoyo de otros síntomas. No se conoce la seguridad de recomenzar la terapia con Stivarga en pacientes que anteriormente experimentaron RPLS.

Hipertensión arterial

Stivarga ha sido asociado con un aumento en la incidencia de la hipertensión arterial. Se debe controlar la presión arterial antes del comienzo del tratamiento con Stivarga. Se recomienda monitorear la presión arterial y tratar la hipertensión conforme a la práctica médica estándar. En casos de hipertensión grave o persistente a pesar del tratamiento médico adecuado, Stivarga debe interrumpirse temporalmente y/o se debe reducir la dosis a criterio del médico tratante. En caso de crisis hipertensiva, debe suspenderse la administración de Stivarga.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Stivarga en la cicatrización de heridas. Sin embargo, debido a que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir la cicatrización de heridas o interferir en ellas, se recomienda la interrupción temporal de Stivarga por razones de precaución en pacientes que se realizarán procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica es limitada en cuanto al momento de reiniciar la terapia después de una intervención quirúrgica mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar la terapia con Stivarga después de una intervención quirúrgica mayor debe fundarse en el criterio clínico respecto de la cicatrización adecuada de la herida.

Toxicidad dermatológica

La reacción cutánea mano-pie (HFSR/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar) y la erupción representan las reacciones adversas dermatológicas a medicamentos observadas con mayor frecuencia con Stivarga. Las medidas para la prevención de la HFSR incluyen control de los callos y uso de almohadillas para los zapatos, y guantes para evitar ejercer presión en las palmas de las manos y las plantas de los pies. El tratamiento de la HFSR puede incluir el uso de cremas queratolíticas (p. ej., cremas a base de urea, ácido salicílico o ácido alfa hidroxil aplicadas con moderación solo en las áreas afectadas) y cremas humectantes (aplicadas en forma abundante) para el alivio sintomático. Se deben considerar la reducción de la dosis y/o la interrupción temporal de Stivarga o, en casos graves o persistentes, la suspensión permanente de Stivarga.

Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio

Stivarga ha sido asociado con un aumento de la incidencia de alteraciones electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipocalemia) y alteraciones metabólicas (incluidos aumentos en la hormona estimulante de la tiroides, la lipasa y la amilasa). Las alteraciones, por lo general, son de gravedad leve a moderada, no están asociadas con manifestaciones clínicas y no requieren interrupciones o reducciones de la dosis. Se recomienda monitorear los parámetros bioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Stivarga e implementar una terapia de reemplazo adecuada de acuerdo con la práctica clínica estándar, si fuera necesario. Se deben considerar la interrupción o la reducción de la dosis, o la suspensión permanente de Stivarga en caso de alteraciones significativas persistentes o recurrentes.

Precauciones específicas de la enfermedad – Carcinoma hepatocelular (HCC)

En el estudio fundamental de fase III con control de placebo, los pacientes recibieron una terapia previa con sorafenib. No hay datos suficientes sobre los pacientes que suspendieron la terapia con sorafenib debido a la toxicidad relacionada con el sorafenib, o sólo fue tolerado en dosis bajas (<400 mg diarios) de sorafenib. La tolerabilidad de Stivarga en estos pacientes no ha sido establecida.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de regorafenib en mujeres embarazadas.

En función de su mecanismo de acción, se sospecha que el regorafenib causa lesiones fetales cuando se administra durante el embarazo.

Los estudios en animales han demostrado que hay toxicidad reproductiva.

No debe utilizarse Stivarga durante el embarazo, a menos que sea sumamente necesario y después de una consideración minuciosa de los beneficios para la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el regorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. En ratas, regorafenib o los metabolitos se excretan en la leche.

No puede descartarse el riesgo para el niño en período de lactancia. El regorafenib podría dañar el crecimiento y el desarrollo del lactante.

Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Stivarga.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de Stivarga en la fertilidad humana. Los resultados de los estudios en animales indican que el regorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina.

Mujeres con capacidad de concebir/anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con capacidad de concebir que regorafenib puede causar daño al feto. Las mujeres con capacidad de concebir y los hombres deben asegurarse de usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de finalizado el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir o usar máquinas

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Stivarga se basa en datos de más de 4,800 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos 636 en un estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) metastásico, 132 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y 374 pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC).

Las reacciones adversas al fármaco observadas con mayor frecuencia (= 30%) en pacientes que recibieron Stivarga son dolor, reacción cutánea mano- pie, astenia/fatiga, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión e infección.

Las reacciones adversas al fármaco más serias en los pacientes que recibieron Stivarga son lesión hepática grave, hemorragia, perforación e infección gastrointestinal

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Stivarga se presentan en la Tabla 3. Están clasificadas según la Clase de sistema u órgano. Se utiliza el término más apropiado del MedDRA para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas al fármaco se agrupan de acuerdo con su frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes: $\square \geq 1/10$; frecuentes: $\square \geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $= 1/1,000$ a $\square \geq 1/100$; raros: $\square \geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$. Dentro de cada grupo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Stivarga:

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección*			
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)				Queratoacantoma/carcinoma cutáneo de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y	Disminución del apetito y	Hipocalcemia		

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
de la nutrición	de la ingesta de alimentos	Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipomagnesiemia Hiperuricemia		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Temblores		Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
Trastornos cardíacos			Infarto de miocardio Isquemia de miocardio	
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión		Crisis hipertensiva	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis Vómitos Náuseas	Trastornos del gusto Boca seca Reflujo gastroesofágico	Perforación gastrointestinal* Fístula gastrointestinal	

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
		Gastroenteritis		
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia Incremento de transaminasas	Aumento de las transaminasas	Lesión hepática grave*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea mano - pie** Erupción	Alopecia Piel seca Erupción exfoliativa	Trastorno de las uñas Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez musculoesquelética		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia/fatiga Dolor Fiebre Inflamación de la mucosa			
Investigaciones	Pérdida de peso	Aumento de la amilasa Aumento de la lipasa Índice		

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
		internacional normalizado anómalo		

* Se han informado casos mortales

** Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar en la terminología del MedDRA.

De acuerdo con los criterios de la lesión hepática inducida por medicamentos (DILI)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragia

En los estudios clínicos de fase III controlados con placebo, la incidencia general de hemorragia fue del 18.2% en pacientes tratados con Stivarga y el 9.5% en pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de sangrado en pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 15.2%), más notablemente epistaxis (6.1%). Los eventos mortales en pacientes tratados con Stivarga fueron poco frecuentes (0.7%) e involucraron los eventos cerebrales, respiratorios, gastrointestinales y genitourinarios.

Infecciones

En los ensayos de fase III controlados con placebo, se observaron infecciones con más frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que recibieron placebo (todos los grados: 31.6% comparado con 17.2%). La mayoría de las infecciones en los pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad de leve a moderada (Grados 1 y 2: 23.0%) e incluyeron infecciones del aparato urinario (5.7%), nasofaringitis (4.0%) así como también infecciones mucocutáneas e infecciones sistémicas por hongos (3.3%) así como neumonía (2.6%). Se observaron desenlaces mortales asociados con la infección con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga (1.0%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.3%), y fueron principalmente eventos respiratorios.

Reacción cutánea mano- pie

En los ensayos clínicos de fase III controlados con placebo, las reacciones cutáneas de manos y pies (HFSR) se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que recibían placebo (todos los grados: 51.4% frente a 6.5% para CRC, 66.7% frente a 15.2% para GIST y 51.3% frente a 7.3% para HCC). En la mayoría de los casos de HFSR en pacientes tratados con Stivarga se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 34.3% para CRC, 44.7% para GIST y 38.8% para HCC). La incidencia de HFSR de Grado 3 fue del 17.1% (CRC), 22.0% (GIST) y del 12.3% (HCC). Se observó una mayor incidencia de HFSR en pacientes asiáticos tratados con Stivarga (todos los grados: 74.8% para CRC, 88.2% para GIST y 66.5% para HCC y grado 3: 20.5% para CRC, 23.5% para GIST y 13.5% para HCC)

Hipertensión

En los ensayos de fase III controlado con placebo, la incidencia general de hipertensión fue superior en pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que reciben placebo (29.6% frente al 7.5% para CRC, 59.1% frente al 27.3% para GIST y el 31.0% frente al 6.2% para HCC). En la mayoría de los casos de hipertensión en pacientes tratados con Stivarga se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 20.9 % para CRC, 31.1%, para GIST y 15.8% para HCC). La incidencia de hipertensión de Grado 3 fue del 8.7% (CRC), del 27.3% (GIST) y del 15.2% (HCC). Se informó un caso de hipertensión de Grado 4 en el ensayo de GIST.

Lesión hepática grave

En la mayoría de los casos de lesión hepática grave, la disfunción hepática tuvo una aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento, y se caracterizó por un patrón hepatocelular de lesión con elevaciones de transaminasa $>20 \times \text{ULN}$, seguida de un aumento de la bilirrubina. En los ensayos clínicos, se observó una mayor incidencia de lesión hepática grave con desenlace mortal en pacientes japoneses (~1.5%) tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que no eran japoneses ($<0.1\%$).

Alteraciones en los análisis de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio emergentes del tratamiento observadas en los ensayos de fase III controlados con placebo se muestran en la Tabla 4, Tabla 4a, Tabla 5 y en la Tabla 6:

Tabla 4: Alteraciones en los análisis de laboratorio emergentes del tratamiento informadas en el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico (CORRECT)

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Stivarga más la MAA§ (N=500)			Placebo más la MAA§ (N=253)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Disminución de la hemoglobina	78.5	4.7	0.6	66.3	2.8	0
Disminución del recuento plaquetario	40.5	2.4	0.4	16.8	0.4	0
Disminución del recuento de neutrófilos	2.8	0.6	0	0	0	0
Disminución del recuento de linfocitos	54.1	9.3	0	34.8	3.6	0.4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del calcio	59.3	1.0	0.2	18.3	1.2	0
Disminución del potasio	25.7	4.3	0	8.3	0.4	0
Disminución del fosfato	57.4	30.5	0.6	11.1	3.6	0
Trastornos hepatobiliares						
Aumento de la bilirrubina	44.6	9.6	2.6	17.1	5.2	3.2
Aumento de la AST	65.0	5.3	0.6	45.6	4.4	0.8
Aumento de la ALT	45.2	4.9	0.6	29.8	2.8	0.4
Trastornos renales y urinarios						
Proteinuria	83.6	1.8	0	61.0	0.8	0

Investigaciones						
Incremento del Índice internacional normalizado (INR)**	23.7	4.2	-	16.6	1.6	-
Aumento de la lipasa	46.0	9.4	2.0	18.7	2.8	1.6
Aumento de la amilasa	25.5	2.2	0.4	16.7	2.0	0.4

§ Mejor atención de apoyo

* Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), Versión

3.0

** Índice internacional normalizado

Sin grado 4 denotado en CTCAE, Versión 3.0

En comparación con el ensayo clínico de fase III global en pacientes con CRC (CORRECT), en el que se inscribieron principalmente pacientes caucásicos (~80%), se observó una mayor incidencia de aumentos en las enzimas hepáticas en pacientes tratados con Stivarga en el ensayo clínico de fase III en pacientes asiáticos con CRC (CONCUR), en el que se inscribieron principalmente pacientes de Asia Oriental (>90%).

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores/inductores del CYP3A4

Los datos in vitro indican que el regorafenib es metabolizado tanto por el citocromo CYP3A4 como por la Uridina Difosfato Glucuronosiltransferasa UGT1A9.

La administración de ketoconazol (400 mg durante 18 días), un inhibidor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 5) resultó en un aumento en la exposición media del regorafenib (ABC) de aproximadamente un 33%, y una disminución en la exposición media de los metabolitos activos, M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil) de aproximadamente un 90%. Se recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de la actividad de CYP3A4 (p. ej., claritromicina, jugo de toronja, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina y voriconazol) ya que no se ha estudiado su influencia en la exposición en estado estable de regorafenib y sus metabolitos (M-2 y M-5).

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) resultó en una disminución de la exposición media del regorafenib (ABC) de aproximadamente un 50%, un aumento de 3 a 4 veces la exposición media del metabolito activo M-5, y

ningún cambio en la exposición del metabolito activo M-2. Otros inductores potentes de la actividad del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) también pueden aumentar el metabolismo de regorafenib. Dado que una reducción de las concentraciones plasmáticas de regorafenib puede provocar una disminución de la eficacia, deben evitarse los inductores potentes del CYP3A4 o debe considerarse la posibilidad de elegir un medicamento concomitante alternativo sin potencial para inducir el CYP3A4 o con un potencial mínimo de hacerlo.

Sustratos de la UGT1A1 y la UGT1A9

Los datos in vitro indican que regorafenib así como su metabolito activo M-2 inhibe la glucuronidación mediada por uridina difosfato glucuronosiltransferasas UGT1A1 y UGT1A9, mientras que el M-5 solo inhibe UGT1A1 en concentraciones que se obtienen in vivo en estado estable.

La administración de regorafenib con una pausa de 5 días antes de la administración de irinotecán produjo un incremento de aproximadamente el 44% en la exposición media (ABC) de SN-38, un sustrato de la UGT1A1 y un metabolito activo del irinotecán. También se observó un aumento en el ABC de irinotecán de aproximadamente 28%. Esto indica que la administración concomitante de regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de UGT1A1 y UGT1A9.

Proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y sustratos de glucoproteína-P
La administración de regorafenib (160 mg durante 14 días) antes de la administración de una sola dosis de rosuvastatina (5 mg), un sustrato de BCRP, resultó en un aumento de 3.8 veces en la exposición media (AUC) de rosuvastatina y un incremento de 4.6 veces en la C máx.

Esto indica que la co-administración de regorafenib puede incrementar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de BCRP concomitantemente (p. ej., metotrexato, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de aumento de la exposición a sustratos de BCRP.

Sustratos selectivos de las isoformas del CYP

Los datos in vitro indican que el regorafenib es un inhibidor competitivo de los citocromos CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 en concentraciones que se alcanzan in vivo en estado estable (concentración plasmática pico de 8.1 micromolar). La potencia inhibitoria in vitro hacia el CYP3A4 y CYP2C19 fue menos pronunciada.

Se llevó a cabo un estudio clínico de sustrato por sonda para evaluar el efecto de 14 días de dosis con 160 mg de regorafenib en la farmacocinética de los sustratos por sonda de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP 2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (midazolam).

Los datos farmacocinéticos indican que el regorafenib puede administrarse concomitantemente con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin una interacción medicamentosa clínicamente significativa.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de Stivarga cada uno con 40 mg de regorafenib), administrado por vía oral una vez por día durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia para completar un ciclo de 4 semanas.

Stivarga debe tomarse a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua después de una comida ligera.

Si se omite una dosis de Stivarga, debe tomarse el mismo día tan pronto como el paciente lo recuerde. El paciente no debe tomar dos dosis el mismo día para compensar una dosis omitida. El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis

Es posible que se requieran interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. Las modificaciones de la dosis se aplicarán en pasos de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria más baja recomendada es de 80 mg. La dosis diaria máxima es de 160mg.

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de una reacción cutánea mano-pie (HFSR)/ síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)

Grado de toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
Grado 1	Cualquiera	Mantener la dosis e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo para un alivio

		sintomático.
Grado 2	1ª aparición	Disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido) e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo Si no aparece ninguna mejora a pesar de la reducción de la dosis, interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un Grado de 0 a 1. Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante.
	Ninguna mejoría en el término de 7 días o 2ª aparición	Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante.
	3ª aparición	Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a criterio del médico tratante
	4ª aparición	Suspender el tratamiento
Grado 3	1ª aparición	Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1.

		Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico tratante
	2ª aparición	Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido).
	3.º aparición	Suspender el tratamiento

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de deterioro de las pruebas de función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga consulte la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de alteraciones en las pruebas de función hepática relacionadas con el medicamento.

Elevaciones observadas de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
≤ 5 veces límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) (máximo Grado 2)	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento con Stivarga. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que las transaminasas regresen a < 3 veces el ULN (Grado 1) o al valor inicial.
> 5 veces el ULN ≤ 20 veces el ULN (Grado 3)	1ª aparición	Interrumpir el tratamiento con Stivarga. Monitorear las transaminasas semanalmente hasta que regresen a < 3 veces el ULN o al valor inicial. Reiniciar: Si el beneficio potencial supera el riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento con Stivarga, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) y monitorear la función hepática semanalmente durante al menos 4 semanas.
	Reaparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera

		permanente.
> 20 veces el ULN (Grado 4)	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.
> 3 veces el ULN (Grado 2 o mayor) con bilirrubina > 2 veces el ULN	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que se resuelva o regrese al valor inicial. <u>Excepción:</u> los pacientes con síndrome de Gilbert que presentan transaminasas elevadas deben ser tratados según las recomendaciones descritas anteriormente para la elevación de ALT y/o AST respectiva observada.

Pacientes con insuficiencia hepática

El regorafenib se elimina principalmente por vía hepática. No se observaron diferencias clínicamente importantes entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) en comparación con los pacientes con función hepática normal. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Se recomienda el monitoreo atento de la seguridad general en estos pacientes. No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), ya que no se ha estudiado a Stivarga en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos disponibles indican una exposición similar de regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave en comparación con los pacientes con función renal normal. No se dispone de datos clínicos para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Diferencias étnicas

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en la exposición o la eficacia entre los pacientes de diferentes grupos étnicos. No es necesario ajustar la dosis según la etnia. Se observó mayor incidencia de reacción cutánea mano-pie (HFSR), anomalías graves en la prueba de la función hepática y disfunción hepática en pacientes asiáticos (particularmente en japoneses) tratados con Stivarga en

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Historial comercial:

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009095, emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.1.1., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 09 / 17 de Octubre de 2016.
- Información para prescribir versión 09 / 17 de Octubre de 2016

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 la solicitud realizada mediante radicado número 2017122485 del 28/08/2017 requiere ser estudiada junto con el alcance allegado por el interesado mediante radicado número 2017164227 del 10/11/2017 que contiene información adicional, dados los lineamientos para la radicación de trámites.

3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1 CUBICIN® POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE O INFUSIÓN 350 mg CUBICIN® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

Expediente : 19981180 / 19981181
Radicado : 2017142814 / 2017142817
Fecha : 03/10/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 350mh de daptomicina

Cada vial contiene 500mg de daptomicina

Forma farmacéutica: Polvo para solución de infusión

Indicaciones: Tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y las partes blandas y de las infecciones sanguíneas (bacteremia) por staphylococcus aureus, incluida la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina, en los adultos. Es activo solamente contra las bacterias gram positivas. En las infecciones mixtas en las que se sospecha la participación de bacterias gram-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaerobias, cubicin debe coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la daptomicina o alguno de sus excipientes. Este medicamento no está indicado en neumonía, ni en endocarditis infecciosa izquierda.

Advertencias y precauciones:

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido cubicin. Si se produce una reacción alérgica a cubicin, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado.

Neumonía:

Cubicin no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que cubicin no es eficaz como tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (neumonía por inhalación o por transmisión aérea), debido a que se une al tensioactivo pulmonar, con la consiguiente inactivación.

Efectos sobre el músculo esquelético:

Se han comunicado elevaciones de la creatina-cinasa plasmática, así como mialgia, debilidad y rabdomiólisis durante el tratamiento con cubicin.

Se recomienda:

- vigilar a los pacientes que reciben cubicin para detectar la aparición de mialgias o de debilidad muscular, especialmente en las partes acras de las extremidades.

- determinar la concentración de creatina-cinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana) en los pacientes que reciben cubicin, con mayor frecuencia en las personas que reciben tratamiento simultáneo (o han recibido un tratamiento reciente) con un inhibidor de la hmg-coa reductasa.

·vigilar más de una vez por semana a los pacientes que presentan elevaciones de la creatina-cinasa durante el tratamiento con cubicin.

·Suspender definitivamente la administración de cubicin en los pacientes con signos y síntomas criptógenos de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-cinasa por encima de 1000 u/l (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [Isn]), así como en los pacientes asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-cinasa, superiores a 2000 u/l ($=10 \times \text{Isn}$).

·Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la hmg-coa reductasa, en los pacientes que reciben cubicin.

Neuropatía periférica:

Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben cubicin.

No se debe administrar cubicin a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

Neumonía eosinofílica:

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con cubicin. En los casos notificados asociados a cubicin, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, e infiltrados pulmonares difusos. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con cubicin y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento corticoesteroideo. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con cubicin deben ser objeto de una evaluación médica inmediata que incluya, si procede, un lavado broncoalveolar a fin de desechar otras causas (p. Ej., bacteriosis, micosis, parasitosis, comedicación) y debe suspenderse sin demora la administración de cubicin. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Diarrea asociada a clostridium difficile:

Se han notificado casos de diarrea asociada a clostridium difficile con el uso de casi todos los antibacterianos, como cubicin. Si se sospecha o se confirma la aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con cubicin e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

Persistencia o recidiva de la bacteriemia y la endocarditis por s. Aureus:

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia o una endocarditis por s. Aureus de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a s. Aureus, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. Ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

Microrganismos no sensibles:

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

En los pacientes con disfunción renal es preciso controlar la función renal y la concentración de creatina-cinasa más de una vez por semana.

Interferencia de pruebas serológicas:

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas:

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del índice internacional normalizado (IIN) cuando se utilizan como reactivos ciertas tromboplastinas recombinadas.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de uso en poblaciones específicas y eventos adversos
- Inserto versión 072017
- Información para prescribir versión 072017

Nueva dosificación:

Posología Y Administración

General

Cubicin® es dado por administración intravenosa (IV)

Cubicin® es un producto estéril contenido en un vial de dosis única.

Adultos

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

Cubicin®, en dosis de 4 mg/Kg, se administra a pacientes adultos por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos o por inyección durante un período de 2 minutos una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días. CUBICIN® no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-fosfoquinasa (CPK por sus siglas en inglés) tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana)

Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteremia)

CUBICIN®, en dosis de 6 mg/Kg, se administra a pacientes adultos por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos o por inyección durante un período de 2 minutos una vez cada 24 horas durante 2 a 6 semanas. La duración del tratamiento depende del diagnóstico que haya hecho el médico responsable del paciente. CUBICIN® no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de CPK tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana)

Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad)

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

El régimen de dosificación recomendando basado en la edad para pacientes pediátricos con cSSSI se muestra en la tabla 1. CUBICIN® se debe administrar intravenosamente en cloruro de sodio para inyección al 0,9%, una vez cada 24 horas hasta por 14 días.

A diferencia de los adultos, CUBICIN® no debe administrarse por inyección durante un periodo de dos (2) minutos en pacientes pediátricos.

TABLA: Dosis recomendada de CUBICIN® en pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, basada en la edad.

Grupo Etario	Dosis*	Duración de la terapia
12 a 17 años	5 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	Hasta por 14 días
7 a 11 años	7 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	
2 a 6 años	9 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	
1 a < 2 años	10 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	

* La dosis recomendada es para pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con función renal normal. El ajuste de la dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal no ha sido establecido.

Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteremia)

Los regímenes de dosis recomendados basados en la edad para pacientes pediátricos con infecciones sanguíneas por *S. aureus* (bacteremia) se muestran en la Tabla 2. CUBICIN® debe ser administrado intravenosamente en cloruro de sodio para inyección al 0,9%, una vez cada 24 horas hasta por 42 días.

TABLA: Dosis recomendadas de CUBICIN® en pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones sanguíneas por *S. aureus*, basadas en la edad

Grupo Etario	Dosis*	Duración de la terapia ⁽¹⁾
12 a 17 años	7 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	Hasta por 42 días
7 a 11 años	9 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	
1 a 6 años	12 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	

* La dosis recomendada es para pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con función renal normal. El ajuste de la dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal no ha sido establecido

(1) La duración mínima de bacteremia pediátrica debe estar de acuerdo con el riesgo percibido de complicaciones en cada paciente.

Disfunción renal

Dado que la daptomicina se elimina principalmente por vía renal, se recomienda un reajuste del intervalo de administración en los pacientes adultos con depuración de creatinina (CLCR) <30 mL/min, incluyendo los pacientes que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD, por sus siglas en inglés). La pauta posológica recomendada en estos pacientes adultos es de 4 mg/Kg (cSSSI) o de 6 mg/Kg (infecciones sanguíneas por *S. aureus*), una vez cada 48 horas. Otra posibilidad es administrar la dosis tres veces por semana a los pacientes adultos que requieren hemodiálisis. Cuando resulte posible, se administrará CUBICIN® una vez completada la hemodiálisis, en los días en que ésta tenga lugar. En los pacientes adultos con disfunción renal controlar la función renal y la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana. No es necesario ajustar el intervalo de administración en los pacientes adultos con CLCR ≥ 30 mL/min.

El régimen de dosificación para Cubicin® en pacientes pediátricos con disfunción renal no ha sido establecido

Nuevas indicaciones: Indicaciones y uso

Cubicin® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

Adultos (≥ 18 años de edad) y pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (cSSSI por sus siglas en inglés) causada por cepas susceptibles a las siguientes bacterias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas resistentes a la meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis* y *Enterococcus faecalis* (sólo cepas susceptibles a la vancomicina).

Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (Bacteremia)

Pacientes adultos (> 18 años de edad) con infecciones del torrente sanguíneo causadas por *Staphylococcus aureus* (Bacteremia), incluyendo la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina.

Pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones del torrente sanguíneo (Bacteremia) causadas por cepas de *S. aureus* meticilino sensibles y meticilino resistentes.

Nuevo uso en Poblaciones específicas y eventos adversos:

Uso En Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de riesgo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Cubicin® en mujeres embarazadas. Cubicin® debería ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo posible.

Los estudios de desarrollo embrionario realizados en ratas y conejos a dosis de hasta 75mg/Kg (aproximadamente 2 y 4 veces la dosis humana recomendada de 6mg/Kg respectivamente, con base en el área de la superficie corporal) no han revelado signos de daño fetal a causa de daptomicina. Daptomicina puede cruzar la placenta en ratas embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, Cubicin® sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el posible riesgo.

Madres Lactantes

La excreción de daptomicina en la leche de animales lactantes no ha sido estudiada. En un estudio de un caso único en humanos, Cubicin® fue administrado diariamente por 28 días a una madre lactante a una dosis IV de 6,7 mg/Kg/día y las muestras de la leche de pecho de la paciente fueron recolectadas en un periodo de 24 horas en el día 27. La concentración más alta medida de daptomicina en la leche materna fue 0,045 mcg/mL la cual es una baja concentración. Hasta que más experiencia se obtenga se debe instruir a las mujeres que no amamenten a sus hijos mientras reciben tratamiento con Cubicin®.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Cubicin® en los pacientes de 1 a 17 años, está soportada por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, y datos adicionales de dos estudios prospectivos en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad con cSSSI y pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteremia).

En estudios clínicos, a 372 pacientes pediátricos (3 meses a 17 años de edad) se les administró CUBICIN® intravenoso. Estudios farmacocinéticos enrolaron un total de 61 pacientes pediátricos, y un adicional de 256 y 55 pacientes pediátricos recibieron CUBICIN® en los estudios prospectivos de cSSSI (DAP-PEDS-07-03) y bacteremia (DAP- PEDBAC- 11- 02), respectivamente.

Uso geriátrico

No es necesario el reajuste de la dosis de Cubicin® en los pacientes ancianos con depuración de creatinina ≥ 30 mL/min.

Disfunción Renal

Daptomicina es eliminada principalmente por los riñones; por lo tanto se recomienda un ajuste del intervalo de dosis de Cubicin® para pacientes adultos con CLCR < 30mL/min incluyendo pacientes recibiendo hemodiálisis o CAPD. El régimen de dosis recomendado para estos pacientes es 4mg/Kg (cSSSI) o 6mg/Kg (infecciones en la sangre de *S. aureus*) una vez cada 48 horas. Alternativamente los pacientes en hemodiálisis pueden ser dosificados tres veces por semana. Cuando sea posible, administrar CUBICIN® tras la finalización de la hemodiálisis en los días de la hemodiálisis. En pacientes adultos con disfunción renal, se debe monitorear tanto la función renal y la CPK más de una vez por semana.

No se requiere ajuste del intervalo de la dosis para pacientes con CLCR ≥ 30 mL/min.

El régimen de dosificación de CUBICIN® en pacientes pediátricos con disfunción renal no ha sido establecida.

Disfunción hepática

No es necesario un reajuste de la dosis cuando se administre CUBICIN® a pacientes con disfunción hepática entre leve y moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha evaluado la farmacocinética de la daptomicina en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Género

No es necesario ajustar la dosis por razones de género cuando se administra Cubicin®.

Obesidad

No es necesario un reajuste de la dosis de Cubicin® en los pacientes obesos. ”

Reacciones Adversas

Experiencia de Estudios Clínicos

En los estudios clínicos de Cubicin®, se notificaron las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento y el seguimiento.

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos están organizadas por la clase de órgano o sistema, y las categorías de frecuencia para estas reacciones adversas al medicamento son reportadas en la tabla de abajo como sigue:

Muy común: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$);
 Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
 Infrecuente: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$);
 Rara: $\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$)
 Muy rara: $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$)

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Común
<u>Trombocitosis</u>	Infrecuente
<u>Eosinofilia</u>	Infrecuente
Leucocitosis	Infrecuente
Trastornos cardíacos	
Arritmia <u>supraventricular</u>	Infrecuente
Trastornos del oído y del laberinto	
Vértigo	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales	
Dolor gastrointestinal y abdominal	Común
Diarrea	Común
Vómito	Común
Flatulencia, hinchazón y distensión	Común
Constipación	Común
Náusea	Común
Dispepsia	Infrecuente
Distensión abdominal	Infrecuente

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Astenia	Común
Pirexia	Común
Reacción en el sitio de infusión	Común
Resfriado	Infrecuente
Fatiga	Infrecuente
Trastornos <u>hepatobiliares</u>	
Ictericia	Raro
Infecciones e infestaciones	
Infección de las vías urinarias	Común
Infección fúngica	Común
Infección por <u>Candida</u>	Común
<u>Fungemia</u>	Infrecuente

Investigaciones	
Incremento de creatina- <u>fosfoquinasa</u> en sangre	Común
Test anormal de la función hepática (elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP))	Común
Aumento de creatinina en sangre	Infrecuente
Aumento del índice internacional normalizado (INR)	Infrecuente
Incremento de lactato deshidrogenasa en sangre	Infrecuente
Prolongación del tiempo de protrombina (TP)	Raro
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hiperglicemia	Infrecuente
Desequilibrio electrolítico	Infrecuente
Disminución del apetito	Infrecuente
Trastornos musculo esqueléticos del tejido conectivo y huesos	
Dolor en las extremidades	Común
Debilidad muscular	Infrecuente
Dolor muscular	Infrecuente
Artralgia	Infrecuente
Calambres musculares	Infrecuente

Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Común
Dolor de cabeza	Común
Parestesia	Infrecuente
Temblor	Infrecuente
Desordenes del gusto	Infrecuente
Irritación ocular	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos	
Ansiedad	Común
Insomnio	Común
Trastornos renales y urinarios	
Disfunción renal incluyendo falla renal e insuficiencia renal)	Infrecuente
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Vaginitis	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito	Común
Rash	Común
Urticaria	Infrecuente
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Común
Hipotensión	Común
Ruborización	Infrecuente

Experiencia post-mercadeo

Las siguientes reacciones adversas no mencionadas arriba, han sido reportadas durante la experiencia post-comercialización a nivel mundial:

Desordenes del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo pero no limitado a anafilaxia, angioedema, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) y eosinofilia pulmonar.

Infecciones e infestaciones

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Investigaciones

Aumento de mioglobina

Trastornos musculo esqueléticos, del tejido conectivo y huesos

Rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso

Neuropatía periférica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Bogotá

Principal: Cra 10 N° 64 - 28

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co



Tos

Neumonía eosinofílica

Neumonía en organización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Exantema ampollosovesicular con o sin afectación de la mucosa

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Interferencia con pruebas de laboratorio

Cuando en los análisis se utilizan ciertas tromboplastinas recombinadas como reactivos, se ha observado que la presencia de concentraciones plasmáticas clínicamente importantes de daptomicina causa una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP), que es considerable y dependiente de la concentración, así como una elevación del INR (International Normalized Ratio, por sus siglas en inglés). La posibilidad de un resultado de TP/INR erróneamente elevado debido a la interacción del reactivo de tromboplastina recombinante puede ser minimizado si se obtienen muestras para la evaluación del TP o el INR cerca del momento en que se alcanzan las concentraciones plasmáticas mínimas de daptomicina. No obstante, puede que las concentraciones mínimas de daptomicina sean suficientes para causar interacción

Si el médico se encuentra con un resultado anormalmente alto de TP/INR en un paciente tratado con Cubicin®, se recomienda:

1. Repetir la determinación del TP/INR tras especificar que la muestra se obtenga justo antes de administrar la dosis siguiente de Cubicin® (es decir, en la concentración mínima). Si el valor de TP/INR obtenido justo antes de administrar la dosis siguiente sigue siendo considerablemente más elevado de lo que cabría esperar, considere utilizar otro método de determinación del TP/INR.
2. Evaluar otras causas que pudieran explicar los resultados anormalmente elevados de TP/INR.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de uso en poblaciones específicas y eventos adversos**
- **Inserto versión 072017**

- Información para prescribir versión 072017

Nueva dosificación:

Posología Y Administración

General

Cubicin® es dado por administración intravenosa (IV)

Cubicin® es un producto estéril contenido en un vial de dosis única.

Adultos

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

Cubicin®, en dosis de 4 mg/Kg, se administra a pacientes adultos por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos o por inyección durante un período de 2 minutos una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días. CUBICIN® no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-fosfoquinasa (CPK por sus siglas en inglés) tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana)

Infecciones sanguíneas por Staphylococcus aureus (bacteremia)

CUBICIN®, en dosis de 6 mg/Kg, se administra a pacientes adultos por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos o por inyección durante un período de 2 minutos una vez cada 24 horas durante 2 a 6 semanas. La duración del tratamiento depende del diagnóstico que haya hecho el médico responsable del paciente. CUBICIN® no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de CPK tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana)

Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad)

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

El régimen de dosificación recomendando basado en la edad para pacientes pediátricos con cSSSI se muestra en la tabla 1. CUBICIN® se debe administrar intravenosamente en cloruro de sodio para inyección al 0,9%, una vez cada 24 horas hasta por 14 días.

A diferencia de los adultos, CUBICIN® no debe administrarse por inyección durante un periodo de dos (2) minutos en pacientes pediátricos.

TABLA: Dosis recomendada de CUBICIN® en pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, basada en la edad.

Grupo Etario	Dosis*	Duración de la terapia
12 a 17 años	5 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	Hasta por 14 días
7 a 11 años	7 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	
2 a 6 años	9 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	
1 a < 2 años	10 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	

*** La dosis recomendada es para pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con función renal normal. El ajuste de la dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal no ha sido establecido.**

Infecciones sanguíneas por Staphylococcus aureus (bacteremia)

Los regímenes de dosis recomendados basados en la edad para pacientes pediátricos con infecciones sanguíneas por S. aureus (bacteremia) se muestran en la Tabla 2. CUBICIN® debe ser administrado intravenosamente en cloruro de sodio para inyección al 0,9%, una vez cada 24 horas hasta por 42 días.

TABLA: Dosis recomendadas de CUBICIN® en pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones sanguíneas por S. aureus, basadas en la edad

Grupo Etario	Dosis*	Duración de la terapia ⁽¹⁾
12 a 17 años	7 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	Hasta por 42 días
7 a 11 años	9 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	
1 a 6 años	12 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	

*** La dosis recomendada es para pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con función renal normal. El ajuste de la dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal no ha sido establecido**

(1) La duración mínima de bacteremia pediátrica debe estar de acuerdo con el riesgo percibido de complicaciones en cada paciente.

Disfunción renal

Dado que la daptomicina se elimina principalmente por vía renal, se recomienda un reajuste del intervalo de administración en los pacientes adultos con depuración de creatinina (CLCR) <30 mL/min, incluyendo los pacientes que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD, por sus siglas en inglés). La pauta posológica recomendada en estos pacientes adultos es de 4 mg/Kg (cSSSI) o de 6 mg/Kg (infecciones sanguíneas por *S. aureus*), una vez cada 48 horas. Otra posibilidad es administrar la dosis tres veces por semana a los pacientes adultos que requieren hemodiálisis. Cuando resulte posible, se administrará CUBICIN® una vez completada la hemodiálisis, en los días en que ésta tenga lugar. En los pacientes adultos con disfunción renal controlar la función renal y la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana. No es necesario ajustar el intervalo de administración en los pacientes adultos con CLCR ≥ 30 mL/min.

El régimen de dosificación para Cubicin® en pacientes pediátricos con disfunción renal no ha sido establecido

Nuevas indicaciones: Indicaciones y uso

Cubicin® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

Adultos (≥ 18 años de edad) y pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (cSSSI por sus siglas en inglés) causada por cepas susceptibles a las siguientes bacterias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas resistentes a la meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis* y *Enterococcus faecalis* (sólo cepas susceptibles a la vancomicina).

Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (Bacteremia)

Pacientes adultos (> 18 años de edad) con infecciones del torrente sanguíneo causadas por *Staphylococcus aureus* (Bacteremia), incluyendo la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina.

Pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones del torrente sanguíneo (Bacteremia) causadas por cepas de *S. aureus* meticilino sensibles y meticilino resistentes.

Nuevo uso en Poblaciones específicas y eventos adversos:

Uso En Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de riesgo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Cubicin® en mujeres embarazadas. Cubicin® debería ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo posible.

Los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejos a dosis de hasta 75mg/Kg (aproximadamente 2 y 4 veces la dosis humana recomendada de 6mg/Kg respectivamente, con base en el área de la superficie corporal) no han revelado signos de daño fetal a causa de daptomicina. Daptomicina puede cruzar la placenta en ratas embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, Cubicin® sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el posible riesgo.

Madres Lactantes

La excreción de daptomicina en la leche de animales lactantes no ha sido estudiada. En un estudio de un caso único en humanos, Cubicin® fue administrado diariamente por 28 días a una madre lactante a una dosis IV de 6,7 mg/Kg/día y las muestras de la leche de pecho de la paciente fueron recolectadas en un periodo de 24 horas en el día 27. La concentración más alta medida de daptomicina en la leche materna fue 0,045 mcg/mL la cual es una baja concentración. Hasta que más experiencia se obtenga se debe instruir a las mujeres que no amamenten a sus hijos mientras reciben tratamiento con Cubicin®.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Cubicin® en los pacientes de 1 a 17 años, está soportada por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, y datos adicionales de dos estudios prospectivos en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad con cSSSI y pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteremia).

En estudios clínicos, a 372 pacientes pediátricos (3 meses a 17 años de edad) se les administró CUBICIN® intravenoso. Estudios farmacocinéticos enrolaron un total de 61 pacientes pediátricos, y un adicional de 256 y 55 pacientes pediátricos recibieron CUBICIN® en los estudios prospectivos de cSSSI (DAP-PEDS-07-03) y bacteremia (DAP- PEDBAC- 11- 02), respectivamente.

Uso geriátrico

No es necesario el reajuste de la dosis de Cubicin® en los pacientes ancianos con depuración de creatinina ≥ 30 mL/min.

Disfunción Renal

Daptomicina es eliminada principalmente por los riñones; por lo tanto se recomienda un ajuste del intervalo de dosis de Cubicin® para pacientes adultos con CLCR < 30mL/min incluyendo pacientes recibiendo hemodiálisis o CAPD. El régimen de dosis recomendado para estos pacientes es 4mg/Kg (cSSSI) o 6mg/Kg (infecciones en la sangre de S. aureus) una vez cada 48 horas. Alternativamente los pacientes en hemodiálisis pueden ser dosificados tres veces por semana. Cuando sea posible, administrar CUBICIN® tras la finalización de la hemodiálisis en los días de la hemodiálisis. En pacientes adultos con disfunción renal, se debe monitorear tanto la función renal y la CPK más de una vez por semana.

No se requiere ajuste del intervalo de la dosis para pacientes con CLCR ≥ 30 mL/min.

El régimen de dosificación de CUBICIN® en pacientes pediátricos con disfunción renal no ha sido establecida.

Disfunción hepática

No es necesario un reajuste de la dosis cuando se administre CUBICIN® a pacientes con disfunción hepática entre leve y moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha evaluado la farmacocinética de la daptomicina en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Género

No es necesario ajustar la dosis por razones de género cuando se administra Cubicin®.

Obesidad

No es necesario un reajuste de la dosis de Cubicin® en los pacientes obesos.”

Reacciones Adversas

Experiencia de Estudios Clínicos

En los estudios clínicos de Cubicin®, se notificaron las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento y el seguimiento.

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos están organizadas por la clase de órgano o sistema, y las categorías de frecuencia para estas reacciones adversas al medicamento son reportadas en la tabla de abajo como sigue:

Muy común: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$);

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$);

Infrecuente: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$);

Rara: $\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$);

Muy rara: $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$)

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Común
<u>Trombocitosis</u>	Infrecuente
<u>Eosinofilia</u>	Infrecuente
Leucocitosis	Infrecuente
Trastornos cardíacos	
Arritmia <u>supraventricular</u>	Infrecuente
Trastornos del oído y del laberinto	
Vértigo	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales	
Dolor gastrointestinal y abdominal	Común
Diarrea	Común
Vómito	Común
Flatulencia, hinchazón y distensión	Común
Constipación	Común
Náusea	Común
Dispepsia	Infrecuente
Distensión abdominal	Infrecuente

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Astenia	Común
Pirexia	Común
Reacción en el sitio de infusión	Común
Resfriado	Infrecuente
Fatiga	Infrecuente
Trastornos <u>hepatobiliares</u>	
Ictericia	Raro
Infecciones e infestaciones	
Infección de las vías urinarias	Común
Infección fúngica	Común
Infección por <u>Candida</u>	Común
<u>Fungemia</u>	Infrecuente

Investigaciones	
Incremento de creatina- <u>fosfoquinasa</u> en sangre	Común
Test anormal de la función hepática (elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP))	Común
Aumento de creatinina en sangre	Infrecuente
Aumento del índice internacional normalizado (INR)	Infrecuente
Incremento de lactato deshidrogenasa en sangre	Infrecuente
Prolongación del tiempo de protrombina (TP)	Raro
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hiperglicemia	Infrecuente
Desequilibrio electrolítico	Infrecuente
Disminución del apetito	Infrecuente
Trastornos musculo esqueléticos del tejido conectivo y huesos	
Dolor en las extremidades	Común
Debilidad muscular	Infrecuente
Dolor muscular	Infrecuente
Artralgia	Infrecuente
Calambres musculares	Infrecuente

Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Común
Dolor de cabeza	Común
Parestesia	Infrecuente
Temblor	Infrecuente
Desordenes del gusto	Infrecuente
Irritación ocular	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos	
Ansiedad	Común
Insomnio	Común
Trastornos renales y urinarios	
Disfunción renal incluyendo falla renal e insuficiencia renal)	Infrecuente
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Vaginitis	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito	Común
Rash	Común
Urticaria	Infrecuente
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Común
Hipotensión	Común
Ruborización	Infrecuente

Experiencia post-mercadeo

Las siguientes reacciones adversas no mencionadas arriba, han sido reportadas durante la experiencia post-comercialización a nivel mundial:

Desordenes del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo pero no limitado a anafilaxia, angioedema, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) y eosinofilia pulmonar.

Infecciones e infestaciones

Diarrea asociada a Clostridium difficile.

Investigaciones

Aumento de mioglobina

Trastornos musculo esqueléticos, del tejido conectivo y huesos

Rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso

Neuropatía periférica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Bogotá

Principal: Cra 10 N° 64 - 28

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co



Tos

Neumonía eosinofílica

Neumonía en organización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Exantema ampollosovesicular con o sin afectación de la mucosa

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Interferencia con pruebas de laboratorio

Cuando en los análisis se utilizan ciertas tromboplastinas recombinadas como reactivos, se ha observado que la presencia de concentraciones plasmáticas clínicamente importantes de daptomicina causa una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP), que es considerable y dependiente de la concentración, así como una elevación del INR (International Normalized Ratio, por sus siglas en inglés). La posibilidad de un resultado de TP/INR erróneamente elevado debido a la interacción del reactivo de tromboplastina recombinante puede ser minimizado si se obtienen muestras para la evaluación del TP o el INR cerca del momento en que se alcanzan las concentraciones plasmáticas mínimas de daptomicina. No obstante, puede que las concentraciones mínimas de daptomicina sean suficientes para causar interacción

Si el médico se encuentra con un resultado anormalmente alto de TP/INR en un paciente tratado con Cubicin®, se recomienda:

1. Repetir la determinación del TP/INR tras especificar que la muestra se obtenga justo antes de administrar la dosis siguiente de Cubicin® (es decir, en la concentración mínima). Si el valor de TP/INR obtenido justo antes de administrar la dosis siguiente sigue siendo considerablemente más elevado de lo que cabría esperar, considere utilizar otro método de determinación del TP/INR.
2. Evaluar otras causas que pudieran explicar los resultados anormalmente elevados de TP/INR.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el correspondiente PSUR con énfasis en el grupo etario a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia una vez inicie la comercialización con la nueva indicación.

3.1.2.2 CELLCEPT CÁPSULAS 250 mg CELLCEPT TABLETAS LACADAS 500 mg

Expediente : 204751 / 216049
Radicado : 2017127290 / 2017127294
Fecha : 05/09/2017
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada cápsula dura contiene 250mg de Micofenolato de Mofetilo

Cada tableta contiene 500mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Cápsula dura, Tableta

Indicaciones: Para la profilaxis del rechazo de organos y para el tratamiento del rechazo de organos resistente en pacientes sometidos al trasplante renal, durante la fase aguda, debe utilizarse concomitantemente con ciclosporinas y corticosteroides. Profilaxis del rechazo agudo en pacientes sometidos al trasplante cardiaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Prevencion del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a alotrasplante hepatico.

Contraindicaciones:

Se han descrito reacciones alérgicas a cellcept. Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al MMF o al ácido micofenólico (MPA).

Cellcept está contraindicado durante el embarazo debido a su capacidad mutagénica y teratogénica.

Cellcept está contraindicado en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no usen métodos anticonceptivos sumamente eficaces.

Cellcept está contraindicado en mujeres que estén amamantando a sus hijos.

Advertencias y precauciones:

Generales:

Neoplasias:

Como ocurre con todos los tratamientos inmunodepresores politerápicos, los pacientes que reciben cellcept como parte de un régimen inmunodepresor corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en especial cutáneas. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Al igual que en todos los pacientes con riesgo elevado de presentar un cáncer cutáneo, se limitará la exposición a la luz solar y a los rayos uv utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un factor de protección elevado.

Infecciones:

Una inmunodepresión excesiva puede elevar también la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, las infecciones mortales y la septicemia. También es posible la reactivación de una virosis latente, por ejemplo una reactivación de la hepatitis b o la hepatitis c, o de infecciones causadas por poliomavirus. Se han descrito casos de hepatitis debidos a una reactivación de la hepatitis b o la hepatitis c en pacientes portadores tratados con inmunodepresores. Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (lemp) asociada al virus jc, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con cellcept. Los casos notificados presentaban generalmente factores de riesgo de lemp, incluidos los tratamientos inmunodepresores y la afectación de la función inmunitaria. Los médicos que traten a pacientes inmunodeprimidos han de considerar la posibilidad de una lemp en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas nerviosos; se debe considerar que está clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

Durante la administración de cellcept tras un trasplante renal se ha observado nefropatía asociada al virus bk. Esta infección puede tener consecuencias graves, a veces incluso la pérdida del injerto renal. La vigilancia de los pacientes puede ayudar a detectar a aquellos con riesgo de sufrir una nefropatía asociada al virus bk. Se considerará la posibilidad de reducir la inmunodepresión en los pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus bk.

Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de igg en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofelito o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

Sangre y sistema inmunitario:

Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja en pacientes tratados con cellcept en asociación con otros inmunodepresores. No se conoce el mecanismo por el que el mmf induce una aplasia pura de la serie roja; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunodepresores y sus combinaciones en regímenes inmunodepresores. En algunos casos, la aplasia pura de la serie roja fue reversible después de reducir la dosis de cellcept o de interrumpir su administración. Ahora bien, la reducción de la inmunodepresión puede comportar riesgos para el injerto en los pacientes receptores de trasplantes.

Se debe indicar a los pacientes tratados con cellcept que comuniquen inmediatamente cualquier indicio de infección, la aparición imprevista de hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

En los pacientes que reciben cellcept se realizará un hemograma completo semanalmente durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes en el segundo mes y el tercero, y posteriormente todos los meses durante el primer año. En particular se debe controlar la neutropenia en los pacientes tratados con cellcept. La aparición de neutropenia puede relacionarse con cellcept, con medicamentos administrados concomitantemente, con infecciones víricas o con diversas combinaciones de estas causas. Si aparece neutropenia (CAN <1,3 X

103/ μ L), se interrumpirá la administración de cellcept o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente.

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con cellcept puede disminuir la eficacia de las vacunas, y se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos atenuados. La vacunación antigripal puede ser útil. El médico debe tener en cuenta las normas nacionales de vacunación antigripal.

Aparato digestivo:

Cellcept se ha asociado a un aumento de la incidencia de efectos secundarios de tipo digestivo, incluidos casos poco frecuentes de úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinal. Cellcept se administrará con precaución a los pacientes con enfermedades activas del aparato digestivo.

Cellcept es un inhibidor de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (impdh), por lo que se evitará su administración a pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (hgprt), como el síndrome de lesch-nyhan y el síndrome de kelley-seegmiller.

Interacciones:

Se actuará con precaución cuando se cambie el tratamiento de combinación, pasando de regímenes que contienen inmunodepresores que interfieren con la recirculación enterohepática del mpa por ejemplo: ciclosporina a otros que no tienen este efecto (por ejemplo: sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que ello podría alterar la exposición al mpa. Los fármacos de otras clases que interfieren en el ciclo enterohepático del mpa (por ejemplo: colestiramina, antibióticos) deben usarse con precaución, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas y la eficacia de cellcept.

Se recomienda no administrar cellcept concomitantemente con la azatioprina, dado que ambos pueden causar mielodepresión y no se ha estudiado su administración concomitante.

Poblaciones especiales:

Los pacientes ancianos pueden tener un riesgo elevado de padecer eventos adversos como ciertas infecciones (incluida la enfermedad histoinvasora por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con sujetos más jóvenes.

Cellcept está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia

Los pacientes con insuficiencia renal crónica grave sometidos a trasplante renal no deben recibir dosis superiores a 1 g 2 veces al día.

Aunque no se recomienda ajustar la dosis en caso de retraso funcional del injerto renal, se debe vigilar estrechamente a tales pacientes. No existen datos sobre los receptores de trasplantes cardíacos o hepáticos con insuficiencia renal grave.

Solicitud: El interesado 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 precauciones y advertencias
- Información para prescribir versión CDS 13.0 de Junio de 2017

Nuevas indicaciones:

CellCept en combinación con corticosteroides y ciclosporina o bien tacrolimus está indicado para:

- La prevención del rechazo agudo del injerto, así como para el tratamiento del primer rechazo y del rechazo refractario en receptores de un alotrasplante renal.
- La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante cardíaco. En los pacientes tratados, el MMF mejoró la supervivencia en el primer año tras el trasplante.
- La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante hepático

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones generales

Neoplasias

Como ocurre con todos los tratamientos inmunodepresores politerápicos, los pacientes que reciben CellCept como parte de un régimen inmunodepresor corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en especial cutáneas. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Al igual que en todos los pacientes con riesgo elevado de presentar un cáncer cutáneo, se limitará la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un factor de protección elevado

Infecciones

Una inmunodepresión excesiva puede elevar también la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, las infecciones mortales y la septicemia (v. 2.6 Reacciones adversas). También es posible la reactivación de una virosis latente, por ejemplo una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C, o de infecciones causadas por poliomavirus. Se han descrito casos de hepatitis debidos a una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunodepresores. Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) asociada al virus JC, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con CellCept. Los casos notificados presentaban generalmente factores de riesgo de LEMP, incluidos los tratamientos inmunodepresores y la afectación de la función inmunitaria. Los médicos que traten a pacientes inmunodeprimidos han de considerar la posibilidad de una LEMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; se debe considerar que está clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

Durante la administración de CellCept tras un trasplante renal se ha observado nefropatía asociada al virus BK. Esta infección puede tener consecuencias graves, a veces incluso la pérdida del injerto renal. La vigilancia de los pacientes puede ayudar a detectar a aquellos con riesgo de sufrir una nefropatía asociada al virus BK. Se considerará la posibilidad de reducir la inmunodepresión en los pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus BK.

Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del Micofenolato Mofetilo por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que desarrollen infecciones recurrentes.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato mofetilo por otro inmunosupresor dio

como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

"Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar espermatozoides durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo."

Sangre y sistema inmunitario

Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja en pacientes tratados con CellCept en asociación con otros inmunodepresores. No se conoce el mecanismo por el que el MMF induce una aplasia pura de la serie roja; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunodepresores y sus combinaciones en regímenes inmunodepresores. En algunos casos, la aplasia pura de la serie roja fue reversible después de reducir la dosis de CellCept o de interrumpir su administración. Ahora bien, la reducción de la inmunodepresión puede comportar riesgos para el injerto en los pacientes receptores de trasplantes.

Se debe indicar a los pacientes tratados con CellCept que comuniquen inmediatamente cualquier indicio de infección, la aparición imprevista de hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

En los pacientes que reciben CellCept se realizará un hemograma completo semanalmente durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes en el segundo mes y el tercero, y posteriormente todos los meses durante el primer año. En particular se debe controlar la neutropenia en los pacientes tratados con CellCept. La aparición de neutropenia puede relacionarse con CellCept, con medicamentos administrados concomitantemente, con infecciones víricas o con diversas combinaciones de estas causas. Si aparece neutropenia ($CAN < 1,3 \times 10^3/\mu l$), se interrumpirá la administración de CellCept o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente.

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con CellCept puede disminuir la eficacia de las vacunas, y se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos atenuados. La vacunación antigripal puede ser útil. El médico debe tener en cuenta las normas nacionales de vacunación antigripal.

Aparato digestivo

CellCept se ha asociado a un aumento de la incidencia de efectos secundarios de tipo digestivo, incluidos casos poco frecuentes de úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinal. CellCept se administrará con precaución a los pacientes con enfermedades activas del aparato digestivo.

CellCept es un inhibidor de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), por lo que se evitará su administración a pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT), como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller.

Interacciones

Se actuará con precaución cuando se cambie el tratamiento de combinación, pasando de regímenes que contienen inmunodepresores que interfieren con la recirculación enterohepática del MPA por ejemplo: ciclosporina a otros que no tienen este efecto (por ejemplo: tacrolimus, sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que ello podría alterar la exposición al MPA. Los fármacos que interfieren en el ciclo enterohepático del MPA (por ejemplo: colestiramina, antibióticos) deben usarse con precaución, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas y la eficacia de CellCept. El seguimiento farmacoterapéutico del MPA puede ser adecuado cuando se cambie el tratamiento de combinación (por ejemplo: de la ciclosporina al tacrolimus o viceversa) o para garantizar una inmunodepresión adecuada en pacientes con alto riesgo inmunitario (por ejemplo: riesgo de rechazo, tratamiento con antibióticos)

Se recomienda no administrar CellCept concomitantemente con la azatioprina, dado que ambos pueden causar mielodepresión y no se ha estudiado su administración concomitante.

Poblaciones especiales

Los pacientes ancianos pueden tener un riesgo elevado de padecer eventos adversos como ciertas infecciones (incluida la enfermedad histoinvasora por citomegalovirus) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con sujetos más jóvenes.

CellCept está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia.

Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento y durante al menos 90 días después de suspender la administración de CellCept

Los pacientes con insuficiencia renal crónica grave sometidos a trasplante renal no deben recibir dosis superiores a 1 g 2 veces al día.

Aunque no se recomienda ajustar la dosis en caso de retraso funcional del injerto renal, se debe vigilar estrechamente a tales pacientes. No existen datos sobre los receptores de trasplantes cardíacos o hepáticos con insuficiencia renal grave.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aciclovir: Se han observado concentraciones plasmáticas de MPAG –el glucurónido fenólico del MPA– y aciclovir más altas tras la administración simultánea de MMF y aciclovir que con cualquiera de ambos fármacos por separado. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que el micofenolato y el aciclovir o sus profármacos, por ejemplo valaciclovir, compitan por la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambos fármacos.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBP): Se ha observado un descenso en la exposición al MPA cuando se coadministra CellCept con antiácidos, como hidróxido de magnesio y de aluminio, e IBP, como lansoprazol y pantoprazol. Comparadas las tasas de rechazo del trasplante o de pérdida del injerto de los pacientes tratados con CellCept e IBP frente a las de los que no tomaron IBP, no se observaron diferencias significativas. Estos datos permiten extrapolar este resultado a todos los antiácidos, dado que el descenso en la exposición observado cuando CellCept se administró conjuntamente con hidróxido de magnesio y de aluminio es considerablemente menor al descenso observado cuando se coadministró con IBP.

Colestiramina: Tras la administración de una dosis única de 1,5 g de MMF a sujetos sanos tratados previamente con tres dosis diarias de 4 g de colestiramina durante 4 días, el ABC de MPA disminuyó en un 40%. La administración concomitante de micofenolato mofetilo con colestiramina o fármacos que interfieran en la circulación enterohepática exige especial precaución.

Ciclosporina A: El MMF no alteró la farmacocinética de la ciclosporina A (CsA). Sin embargo, la CsA interfiere en el reciclado enterohepático del MPA, lo que da lugar a una reducción de la exposición al MPA de un 30-50% en los receptores de un trasplante renal tratados con CellCept y CsA, en comparación con los pacientes tratados con sirolimus o belatacept y dosis similares de CellCept. A la inversa, cabe esperar modificaciones de la exposición al MPA cuando los pacientes pasan del tratamiento con CsA a alguno de los inmunodepresores que no interfieren en el ciclo enterohepático del MPA.

La administración concomitante de fármacos que inhiben la glucuronidación del MPA puede aumentar la exposición a este (por ejemplo: se observó un aumento del $ABC_{0-\infty}$ del MPA del 35 % con la administración concomitante de isavuconazol). Así pues, se recomienda actuar con cautela cuando se administren estos fármacos concomitantemente con CellCept.

Telmisartán: La administración concomitante de telmisartán y CellCept se tradujo en una disminución de la concentración de MPA de aproximadamente el 30%. El telmisartán modifica la eliminación del MPA al aumentar la expresión del PPAR γ (receptor activado por proliferadores de peroxisomas de tipo γ), lo que a su vez hace que aumente la expresión de UGT1A9 y su actividad. Cuando se compararon las tasas de rechazo del trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de eventos adversos de los pacientes tratados con CellCept con y sin administración concomitante de telmisartán, no se observaron consecuencias clínicas de las interacciones farmacocinéticas.

Ganciclovir: Considerando los resultados obtenidos en un estudio de dosis única con MMF por vía oral y ganciclovir por vía i.v. en las dosis recomendadas, así como los efectos conocidos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del MMF (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas y 2.4 Advertencias y precauciones) y del ganciclovir, cabe prever que la administración simultánea de estos dos fármacos –que compiten por los mecanismos de la secreción tubular– incrementará las concentraciones de MPAG y ganciclovir. No es de esperar ningún cambio importante en la farmacocinética del MPA, y tampoco es preciso ajustar la dosis de MMF. Se debe mantener en estrecha vigilancia a los pacientes con insuficiencia renal que reciban simultáneamente MMF y ganciclovir o sus profármacos, por ejemplo valganciclovir.

Anticonceptivos orales: Un estudio sobre la administración conjunta de CellCept (1 g dos veces al día) y anticonceptivos orales con etinilestradiol (0,02 – 0,04 mg) y levonorgestrel (0,05 – 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (0,05 – 0,10 mg), realizado en 18 mujeres con psoriasis, a lo largo de 3 ciclos menstruales, no reveló ninguna influencia clínicamente importante de CellCept sobre las concentraciones séricas de progesterona, LH y FSH, lo cual indica que CellCept no afecta a la acción anovulatoria de los anticonceptivos orales. La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada en un grado clínicamente significativo al coadministrar CellCept.

Rifampicina: En un único paciente con trasplante de corazón y pulmón se ha observado, tras la corrección por la dosis, un descenso del 70% en la exposición al MPA (ABC_{0-12h}) con la administración concomitante de rifampicina. Por

consiguiente, se recomienda vigilar la exposición al MPA y ajustar debidamente las dosis de CellCept para mantener la eficacia clínica cuando se administren ambos fármacos a la vez.

Tacrolimus: La exposición al tacrolímus administrado simultáneamente con CellCept no afectaba al ABC o la $C_{m\acute{a}x}$ de MPA en los receptores de un trasplante hepático. Los resultados de un estudio reciente en receptores de un trasplante renal han sido similares.

En los receptores de un trasplante renal, la concentración de tacrolímus no parecía experimentar cambios por el uso de CellCept.

Sin embargo, en pacientes receptores de un trasplante hepático en fase estable se registró un aumento del ABC de tacrolímus del orden del 20% cuando se administraron dosis múltiples de CellCept (1,5 g dos veces al día) a pacientes que estaban recibiendo tacrolímus.

Los antibióticos que eliminan bacterias intestinales productoras de

□-glucuronidasa (por ejemplo: aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilinas) pueden interferir en la recirculación enterohepática del MPAG/MPA, lo que da lugar a una exposición sistémica al MPA reducida

Se dispone información concerniente a los siguientes antibióticos:

Ciprofloxacina o amoxicilina más ácido clavulánico: Se han notificado reducciones de la concentración predosis (valle) de MPA del 54% en receptores de un trasplante renal en los días inmediatamente siguientes al comienzo de la administración de ciprofloxacina o amoxicilina + ácido clavulánico. El efecto tendía a disminuir a medida que proseguía el tratamiento antibiótico y desaparecía tras su retirada. La variación de la concentración predosis no necesariamente refleja con exactitud cambios en la exposición general al MPA, por lo que no está clara la importancia clínica de estas observaciones.

Norfloxacina y metronidazol: El norfloxacina en combinación con metronidazol redujo el ABC_{0-48 h} del MPA en un 30% después de administrar una dosis única de CellCept. No se ha observado un efecto similar en la exposición sistémica al MPA al administrar cualquiera de estos antibióticos por separado.

Trimetoprim y sulfametoxazol: No se ha observado ningún efecto en la exposición sistémica al MPA (ABC, $C_{m\acute{a}x}$) con la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol.

Otras interacciones: Tras la coadministración de probenecida y MMF a monos, se triplicó el valor del ABC de MPAG. Es de suponer, por tanto, que otros fármacos con secreción tubular renal puedan competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos.

La administración simultánea de sevelamer y CellCept en adultos y niños reducía la $C_{máx}$ y el ABC₀₋₁₂ de MPA en un 30% y un 25%, respectivamente. Estos datos denotan que el sevelamer y otros quelantes de fosfato sin calcio deben administrarse preferentemente 2 horas después de CellCept para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA.

Vacunas de microorganismos vivos: Los pacientes inmunodeprimidos no deben recibir vacunas de microorganismos vivos. La respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos a otras vacunas puede disminuir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar soporte clínico con respecto al uso de tacrolimus en combinación con el producto de la referencia.

3.1.2.3 XARELTO® 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19998726
Radicado : 2017136829
Fecha : 21/09/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 10mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Comprimido Recubierto

Indicaciones: Prevención de la tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de la extremidades inferiores.

Contraindicaciones: El rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido; en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p.ej., hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva); en los pacientes con enfermedad hepática significativa que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente

relevante de hemorragia. No se dispone de datos en seres humanos en cuanto al uso del rivaroxabán en las embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, el uso del rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo y la 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 dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto basado en CCDS Versiones 8.1 y 11.1 / 22-Febrero- 2017
- Información para prescribir basada en CCDS Version 8.1 e IPP basada en Versión 11.1.
- Enmienda del 24 de Abril de 2017

Nueva dosificación:

Prevención de ACV en FA: Pacientes que se sometieron a una PCI (intervención coronaria percutánea) con colocación del stent.

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una PCI con colocación de stent deben recibir una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [CrCl: <50-30 mL/min]) además de un inhibidor de P2Y12. Este régimen de tratamiento es recomendado durante un máximo de 12 meses después de una PCI con colocación de stent. Después de la finalización de la terapia antiplaquetaria, la dosis de rivaroxabán debe ser incrementada a la dosis estándar para pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP y del EP agudos es de 15 mg de Xarelto dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de Xarelto una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP y EP recurrentes.

Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP, se recomienda Xarelto 10mg una vez al día o Xarelto 20 mg una vez al día con base en una evaluación individual del riesgo de TVP o EP recurrentes en comparación con el riesgo de sangrado.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Método y frecuencia de administración

Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de Xarelto dos veces al día.

Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con Xarelto debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Después de al menos 6 meses de tratamiento deben tomarse a 10 mg de Xarelto una vez al día o 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Los comprimidos de Xarelto de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Nuevas indicaciones:

Xarelto está indicado para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

Xarelto está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y para la prevención de la TVP y el embolismo pulmonar (EP) recurrentes. Xarelto está indicado para el tratamiento del embolismo pulmonar (EP) y para la prevención del EP y la TVP recurrentes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Riesgo de sangrado

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN).

Interacciones farmacodinámicas

No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y Xarelto.

Como con otros anticoagulantes, podría existir la posibilidad de que los pacientes tengan un riesgo incrementado de sangrado en caso del uso concomitante con IRSN o ISRS debido a su efecto reportado en las plaquetas. Cuando se usan concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, las tasas

numéricamente más altas de sangrado clínicamente relevantes graves o no graves fueron observadas en todos los grupos de tratamiento

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Nueva dosificación:

Prevención de ACV en FA: Pacientes que se sometieron a una PCI (intervención coronaria percutánea) con colocación del stent.

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una PCI con colocación de stent deben recibir una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [CrCl: <50-30 mL/min]) además de un inhibidor de P2Y12. Este régimen de tratamiento es recomendado durante un máximo de 12 meses después de una PCI con colocación de stent. Después de la finalización de la terapia antiplaquetaria, la dosis de rivaroxabán debe ser incrementada a la dosis estándar para pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP y del EP agudos es de 15 mg de Xarelto dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de Xarelto una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP y EP recurrentes.

Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP, se recomienda Xarelto 10mg una vez al día o Xarelto 20 mg una vez al día con base en una evaluación individual del riesgo de TVP o EP recurrentes en comparación con el riesgo de sangrado.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Método y frecuencia de administración

Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de Xarelto dos veces al día.

Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con Xarelto debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Después de al menos 6 meses de tratamiento deben tomarse a 10 mg de Xarelto una vez al día o 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Los comprimidos de Xarelto de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

-Nuevas indicaciones:

Xarelto está indicado para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

Xarelto está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y para la prevención de la TVP y el embolismo pulmonar (EP) recurrentes. Xarelto está indicado para el tratamiento del embolismo pulmonar (EP) y para la prevención del EP y la TVP recurrentes.

-Nuevas precauciones y advertencias:

Riesgo de sangrado

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN).

Interacciones farmacodinámicas

No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y Xarelto. Como con otros anticoagulantes, podría existir la posibilidad de que los pacientes tengan un riesgo incrementado de sangrado en caso del uso concomitante con IRSN o ISRS debido a su efecto reportado en las plaquetas. Cuando se usan concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, las tasas numéricamente más altas de sangrado clínicamente relevantes graves o no graves fueron observadas en todos los grupos de tratamiento

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe adicionar en precauciones y advertencias la siguiente información según concepto del Acta No. 07 de 2017, numeral 3.6.2., y ajustar el inserto, la información para prescribir y la enmienda.

Reacciones adversas:

Potenciales reacciones adversas con frecuencia desconocida: riesgo de presentar Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis.

3.1.2.4 BICNU®-100MG

Expediente : 20086666
Radicado : 2017136761
Fecha : 21/09/2017
Interesado : Al Pharma S.A.

Composición: Cada vial contiene 100mg de Carmustina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Agente antineoplásico único o combinado en tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, pacientes con bajo recuento de plaquetas, leucocitos o eritrocitos circulantes. se recomienda monitoreo de recuento sanguíneo completo por lo menos hasta seis semanas después de una dosis, así como controles de la función hepática y pulmonar.

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

Nuevas indicaciones:

Agente antineoplásico único o combinado en tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas, melanoma, cáncer de colon, cáncer gastrointestinal, cáncer de pulmón

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Modificación de Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda aprobar las indicaciones únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Agente antineoplásico único o combinado en tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de hodgkin y linfomas, melanoma, cáncer gastrointestinal.

Para la indicación de cáncer de pulmón y cáncer de colón, la Sala considera que el interesado debe allegar evidencia clínica que sustente dichas indicaciones.

**3.1.2.5 STRATTERA® 10mg CÁPSULAS
STRATTERA® 18 mg CÁPSULAS
STRATTERA® 25mg CÁPSULAS
STRATTERA® 40mg CÁPSULAS
STRATTERA® 60 mg CÁPSULAS
STRATTERA® 80 mg CÁPSULAS**

Expediente : 19943625 / 19943862 / 19943626 / 19943861 / 19943627 / 20027869
Radicado : 2017137273 / 2017137275 / 2017137277 / 2017137281 / 2017137285 / 2017137287
Fecha : 22/09/2017
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición:

Cada capsula dura contiene 10mg de Atomoxetina
Cada capsula dura contiene 18mg de Atomoxetina
Cada capsula dura contiene 25mg de Atomoxetina
Cada capsula dura contiene 40mg de Atomoxetina
Cada capsula dura contiene 60mg de Atomoxetina
Cada capsula dura contiene 80mg de Atomoxetina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños de 6 años de edad o mayores, adolescentes y adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la atomoxetina o a alguno de los excipientes.

Atomoxetina no se debe utilizar en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (imaos). Atomoxetina no se debe utilizar, como mínimo, en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con imaos. El tratamiento con imaos no se debe iniciar antes de haber transcurrido dos semanas tras la interrupción del tratamiento con atomoxetina.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, puesto que en los ensayos clínicos el uso de atomoxetina estuvo asociado con un aumento en la incidencia de midriasis.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves.

Trastornos cardiovasculares graves pueden incluir hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatía, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por una disfunción de los canales de iones). Trastornos cerebrovasculares graves pueden incluir aneurisma cerebral o ictus.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con feocromocitoma o con antecedentes de feocromocitoma

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 precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDS15AUG14 PTC v4.0 (27Jun17)
- Información para prescribir versión CDS15AUG14 PTC v4.0 (27Jun17)

Nuevas indicaciones:

Strattera® está indicado en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años, en adolescentes y en adultos como parte de un programa completo de tratamiento. El tratamiento se debe iniciar por un especialista en el tratamiento del TDAH, tales como pediatras,

psiquiatras infantiles o psiquiatras. El diagnóstico debiera realizarse de acuerdo con los criterios actuales del DSM o las directrices incluidas en la CIE.

En los adultos, debería confirmarse la presencia de síntomas de TDAH ya existentes en la infancia. Sería deseable que fueran corroborados por una tercera parte y no debería iniciarse el tratamiento con Strattera® cuando los síntomas del TDAH en la infancia sean dudosos. No puede hacerse un diagnóstico basándose solamente en la presencia de uno o más síntomas de TDAH. Los pacientes deberían tener TDAH al menos de gravedad moderada según el juicio clínico, demostrado al menos por un deterioro funcional moderado en 2 o más ámbitos (por ejemplo, social, académico y/o laboral), afectando a varios aspectos de la vida de la persona.

Información adicional sobre el uso seguro del producto:

Un programa completo de tratamiento habitualmente incluye medidas psicológicas, educacionales y sociales, y está destinado a estabilizar a los pacientes con un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir un cuadro crónico de déficit de atención, distracción, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. El aprendizaje puede verse o no afectado.

El tratamiento farmacológico no está indicado en todos los pacientes con este síndrome y la decisión de utilizar el medicamento deberá estar basada en una evaluación en profundidad de la gravedad de los síntomas y trastorno del paciente, en relación con su edad y persistencia de los síntomas.

Nuevas precauciones y advertencias:

Comportamiento suicida

Se han notificado comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) en pacientes tratados con atomoxetina. En ensayos clínicos doble ciego, los comportamientos suicidas fueron poco frecuentes, si bien se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con atomoxetina, comparados con aquellos tratados con placebo, en los que no se produjeron tales acontecimientos. En ensayos clínicos doble ciego con adultos no hubo diferencias entre atomoxetina y placebo en la frecuencia de comportamiento suicida. En los

pacientes que están siendo tratados de TDAH debe vigilarse cuidadosamente la aparición o el empeoramiento del comportamiento suicida.

Muerte súbita y anomalías cardíacas preexistentes

Se han notificado casos de muerte súbita en pacientes con anomalías cardíacas estructurales, que estaban tomando las dosis habituales de atomoxetina. Aunque algunas anomalías cardíacas estructurales graves por sí solas conllevan un riesgo incrementado de muerte súbita, atomoxetina sólo debe usarse con precaución en pacientes con anomalías cardíacas estructurales graves conocidas y con la aprobación de un cardiólogo.

Efectos cardiovasculares

Atomoxetina puede afectar a la frecuencia cardíaca y a la tensión arterial.

La mayoría de los pacientes que toman atomoxetina experimentan un modesto incremento en la frecuencia cardíaca (media < 10 lpm) y/o un incremento en la tensión arterial (media < 5 mmHg) (ver sección Reacciones Adversas).

Sin embargo, datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados en TDAH muestran que aproximadamente 8-12% de niños y adolescentes, y 6-10% de adultos, experimentan cambios más pronunciados en la frecuencia cardíaca (20 latidos por minuto o más) y tensión arterial (15-20 mmHg o más). El análisis de estos datos de ensayos clínicos mostró que aproximadamente en un 15-26% de los niños y adolescentes y 27-32% de adultos que experimentaron dichos cambios en la tensión arterial y frecuencia cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, estos cambios tuvieron un incremento sustancial o progresivo. Cambios mantenidos a largo plazo en la presión arterial podrían potencialmente dar lugar a consecuencias clínicas como hipertrofia miocárdica.

Como resultado de estos hallazgos, en los pacientes en los que se está considerando el tratamiento con atomoxetina, se debe realizar una historia clínica minuciosa y un examen físico para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca, y deben ser evaluados por un cardiólogo si los hallazgos iniciales sugieren dichos antecedentes o enfermedad.

Se recomienda que la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sean medidas y registradas antes de que comience el tratamiento y durante el tratamiento, después de cada ajuste de dosis y después al menos cada 6 meses para detectar posibles aumentos clínicamente importantes. En población pediátrica se

recomienda el uso de una tabla de percentiles. En adultos, se debería seguir las guías de referencia habituales para hipertensión.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves (ver sección Contraindicaciones - Trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares graves). Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes cuya condición médica subyacente pueda empeorar con aumentos en la tensión arterial y frecuencia cardíaca, como pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.

Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor torácico de esfuerzo, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran una enfermedad cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, deben someterse rápidamente a una evaluación por un cardiólogo.

Además, atomoxetina debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida o pacientes con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

Como se han notificado también casos de hipotensión ortostática, debe utilizarse atomoxetina con precaución en cualquier situación que pueda predisponer a los pacientes a tener hipotensión o situaciones asociadas a cambios bruscos en la frecuencia cardíaca o tensión arterial.

Efectos cerebrovasculares

En los pacientes con factores de riesgo adicionales de enfermedad cerebrovascular (como antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamientos concomitantes que eleven la tensión arterial) se deben evaluar signos y síntomas neurológicos en cada visita tras haber iniciado el tratamiento con atomoxetina.

Efectos hepáticos

Muy raramente, se han notificado de forma espontánea casos de daño hepático, manifestado con un incremento en las enzimas hepáticas y la bilirrubina con ictericia.

También muy raramente, se han notificado casos de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático agudo. Debe interrumpirse el tratamiento con Stratterra®

y no se debe reiniciar en pacientes con ictericia o evidencia, mediante pruebas de laboratorio, de daño hepático.

Síntomas psicóticos o maníacos

Pueden aparecer síntomas psicóticos o maníacos asociados al tratamiento, p.ej. alucinaciones, pensamiento delirante, manía o agitación en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o de manía por la administración de atomoxetina a dosis habituales. Si ocurren tales síntomas, se debe tomar en consideración un posible efecto causal de atomoxetina, y debe considerarse la interrupción del tratamiento. No se puede excluir la posibilidad de que Strattera® cause el empeoramiento de síntomas maníacos o psicóticos preexistentes.

Comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional

La hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento negativista e irritación) fue constatada con más frecuencia en ensayos clínicos con niños, adolescentes y adultos tratados con Strattera® frente a aquellos tratados con placebo. En ensayos clínicos en niños tratados con Strattera® se observó labilidad emocional con mayor frecuencia que en los tratados con placebo. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados por si aparece o empeora el comportamiento agresivo, la hostilidad o la labilidad emocional.

Posibles acontecimientos alérgicos

Aunque poco frecuentes, se han comunicado casos de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas, erupción, edema angioneurótico y urticaria, en pacientes que estaban tomando atomoxetina.

Convulsiones

Existe un riesgo potencial de aparición de convulsiones con atomoxetina. El tratamiento con atomoxetina deberá iniciarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con atomoxetina en los pacientes en los que aparezcan episodios convulsivos nuevos o en los que presenten un aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas y no se identifique otra causa.

Crecimiento y desarrollo

Durante el tratamiento con atomoxetina se debe monitorizar en niños y adolescentes el crecimiento y el desarrollo. Los pacientes que requieran un tratamiento a largo plazo, deben ser controlados y se debe considerar la reducción o la interrupción del tratamiento en aquellos niños y adolescentes que no crezcan o ganen peso de una forma satisfactoria.

Los datos clínicos no sugieren un efecto negativo de atomoxetina sobre la maduración cognitiva o sexual, sin embargo, los datos disponibles a largo plazo son limitados. Por consiguiente, se deberá vigilar con cuidado a aquellos pacientes que precisen un tratamiento a largo plazo.

Aparición o empeoramiento de depresión comórbida, ansiedad y tics

En un estudio controlado con pacientes pediátricos con TDAH y tics motores crónicos comórbidos o trastorno de Tourette, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de los tics comparado con los pacientes tratados con placebo. En un estudio controlado con pacientes adolescentes con TDAH y trastorno depresivo mayor comórbido, los pacientes tratados con atomoxetina, no experimentaron un empeoramiento de la depresión comparado con los pacientes tratados con placebo. En dos estudios controlados (uno en pacientes pediátricos y otro en pacientes adultos) con pacientes con TDAH y trastornos de ansiedad comórbida, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de la ansiedad comparado con los pacientes tratados con placebo.

Se han notificado casos raros post-comercialización de ansiedad y depresión o estado de ánimo depresivo y casos muy raros de tics en pacientes que toman atomoxetina (ver sección Reacciones Adversas).

Los pacientes tratados de TDAH con atomoxetina, deben ser vigilados por si aparecen o empeoran los síntomas de ansiedad, estado de ánimo depresivo y depresión o tics.

Población pediátrica menor de seis años

Strattera® no debe utilizarse en pacientes menores de seis años ya que la eficacia y seguridad no ha sido establecida en este grupo de edad.

Otros usos terapéuticos

Strattera® no está indicado para el tratamiento de episodios depresivos mayores y/o ansiedad, en los que el TDAH no está presente, dado que los resultados de los

ensayos clínicos efectuados en adultos, no mostraron efecto comparado con placebo (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En general los estudios en animales, no indican que se produzcan efectos negativos directos sobre embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección Propiedades Farmacológicas - Datos Preclínicos sobre Seguridad). Para atomoxetina, los datos clínicos de exposición en el embarazo son limitados. Estos datos no son suficientes para indicar asociación o no entre atomoxetina y resultados adversos del embarazo y/o lactancia. Atomoxetina no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial justifique el posible riesgo sobre el feto.

Lactancia

Atomoxetina y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de ratas. Se desconoce si atomoxetina se excreta en la leche humana. Debido a la falta de datos, se deberá evitar la administración de atomoxetina durante el periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los datos sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas son limitados. La influencia de Strattera® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. La administración de atomoxetina ha sido asociada con una mayor tasa de fatiga, somnolencia y mareo en comparación con placebo en pacientes pediátricos y adultos. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan especial cuidado al conducir o utilizar maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que su comportamiento no se ve afectado por atomoxetina.

Nuevas reacciones adversas:

Población pediátrica

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos pediátricos controlados con placebo, la cefalea, el dolor abdominal¹ y la disminución del apetito son los acontecimientos adversos más comúnmente asociados con atomoxetina y se comunican en aproximadamente un 19%, 18% y 16% de los pacientes, respectivamente, si bien en raras ocasiones conducen a la

interrupción del tratamiento (las tasas de interrupción son del 0,1% en el caso de cefalea, 0,2% en el caso del dolor abdominal, y del 0,0% en cuanto a la disminución del apetito). El dolor abdominal y la disminución del apetito son normalmente transitorios.

Asociado con la disminución del apetito, algunos pacientes experimentaron un retraso en el crecimiento tanto en términos de ganancia de peso como en altura al iniciarse el tratamiento.

Durante el tratamiento a largo plazo, como promedio, tras un descenso inicial en la ganancia de peso y altura, los pacientes tratados con atomoxetina recuperaron el peso y altura media esperada de acuerdo con los valores basales.

La aparición de náuseas, vómitos y somnolencia² se puede producir en aproximadamente de un 10% a un 11% de los pacientes, particularmente durante el primer mes de tratamiento. Sin embargo, estos episodios fueron normalmente leves a moderados en cuanto a gravedad y de carácter transitorio, y no originaron un número significativo de interrupciones del tratamiento (tasas de interrupción $\leq$ 0,5%).

En los ensayos clínicos controlados con placebo, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, los pacientes que tomaron atomoxetina experimentaron incrementos en la frecuencia cardíaca, en la tensión arterial sistólica y diastólica.

Debido a su efecto sobre el tono adrenérgico, se han comunicado casos de hipotensión ortostática (0,2%) y síncope (0,8%) en pacientes tratados con atomoxetina. Se debe tener cuidado cuando se administre atomoxetina a pacientes que tengan una situación que pueda predisponerles a la aparición de hipotensión.

La tabla que se incluye a continuación se basa en los acontecimientos adversos comunicados y en los parámetros analíticos obtenidos de los ensayos clínicos así como en las notificaciones espontáneas post-comercialización en niños y adolescentes.

Lista tabulada de reacciones adversas

Estimación de la frecuencia: Muy frecuentes ($\geq$ 1/10), frecuentes ($\geq$ 1/100 a < 1/10), poco

frecuentes ($\geq$ 1/1.000 a < 1/100), raras ($\geq$ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000).

Clasificación por órganos	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 $< 1/1.000$
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito.	Anorexia (pérdida de apetito).		
Trastornos psiquiátricos		Irritabilidad, cambios de humor, insomnio ³ , agitación*, ansiedad, depresión y estado de ánimo depresivo*, tics*.	Acontecimientos relacionados con el suicidio, agresividad, hostilidad, labilidad emocional*, psicosis (incluyendo alucinaciones)*.	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, somnolencia ² .	Mareos.	Síncope, temblores, migraña, parestesia*, hipoestesia*, convulsiones**.	
Trastornos oculares		Midriasis.	Visión borrosa.	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, taquicardia sinusal, prolongación del intervalo QT**.	
Trastornos				Fenómeno de

vasculares				Raynaud.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea (ver sección <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Uso</i>).	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ¹ , vómitos, náusea.	Estreñimiento, dispepsia.		
Trastornos hepato biliares			Aumento de la bilirrubina en sangre*.	Alteración/aumento de los análisis de función hepática, ictericia, hepatitis, daño hepático, fallo hepático agudo.*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, prurito, erupción.	Hiperhidrosis, reacciones alérgicas.	
Trastornos renales y urinarios				Dificultad para iniciar la micción, retención urinaria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo, dolor genital en varones.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga, letargia. Dolor torácico (ver sección <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Uso</i>).	Astenia.	
Exploraciones complementarias	Incremento de la tensión arterial ² , incremento de la frecuencia cardíaca ³ .	Descenso de peso.		

1También incluye dolor abdominal superior, malestar de estómago, malestar abdominal y malestar epigástrico.

2También incluye sedación.

3Incluye insomnio inicial, intermedio y de final de sueño (despertar precoz).

4 Los hallazgos en la frecuencia cardíaca y tensión arterial están basados en medidas de las constantes vitales.

* Ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

** Ver secciones Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Interacciones Medicamentosas.

Metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6:

Los siguientes acontecimientos adversos se produjeron en al menos un 2% de los pacientes metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6, siendo más frecuentes de forma estadísticamente significativa en los pacientes ML en comparación con los metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6: disminución del apetito (24,1% de ML, 17,0% de MR); insomnio combinado (incluyendo insomnio, insomnio intermedio e insomnio inicial, 14,9% de ML, 9,7% de MR); depresión combinada (incluyendo depresión, depresión mayor, síntomas depresivos, humor depresivo y disforia, 6,5% de los ML y 4,1% de los MR), disminución del peso (7,3% de los ML, 4,4% de los MR), estreñimiento (6,8% de los ML, 4,3% de los MR); temblores (4,5% de los ML, 0,9% de los MR); sedación (3,9% de los ML, 2,1% de los MR), excoriación (3,9% de los ML, 1,7% de los MR); enuresis (3,0% de los ML, 1,2% de los MR); conjuntivitis (2,5% de los ML, 1,2% de los MR); síncope (2,5% de los ML, 0,7% de los MR); despertar precoz (2,3% de los ML, 0,8% de los MR); midriasis (2,0% de los ML, 0,6% de los MR). El siguiente acontecimiento no cumplió los criterios anteriormente expuestos, pero es digno de mención: trastorno de ansiedad generalizada (0,8% de los ML y 0,1% de los MR). Además, en los ensayos que duraron hasta 10 semanas, la pérdida de peso fue más pronunciada en metabolizadores lentos (valor medio de 0,6 kg en MR y de 1,1 kg en ML).

Adultos

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos en adultos con TDAH, las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con atomoxetina según la clasificación por órganos y sistema fueron: gastrointestinales, sistema nervioso y trastornos psiquiátricos. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron disminución del apetito (14,9%), insomnio (11,3%), cefalea (16,3%), sequedad de boca (18,4%) y náuseas (26,7%). La mayor parte de estas reacciones fueron de gravedad leve o moderada y las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia como graves fueron náuseas, insomnio, fatiga y

cefalea. La retención urinaria o la dificultad para iniciar la micción en adultos deberían considerarse potencialmente relacionada con atomoxetina.

En la siguiente tabla se incluyen efectos indeseables basados en la comunicación de reacciones adversas y en las pruebas analíticas procedentes de ensayos clínicos, así como en las notificaciones espontáneas post-comercialización en adultos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Estimación de la frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco

frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos	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 $< 1/1.000$
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito.			
Trastornos psiquiátricos	Insomnio ² .	Agitación*, disminución de la libido, trastornos del sueño, depresión y estado de ánimo	Acontecimientos relacionados con el suicidio*, agresividad, hostilidad y labilidad emocional*, inquietud, tics*.	Psicosis (incluyendo alucinaciones)*.

		depresivo*, ansiedad.		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea.	Mareo, disgeusia, parestesia, somnolencia (incluyendo sedación), temblores.	Síncope, migraña, hipoestesia*.	Convulsiones**.
Trastornos oculares			Visión borrosa.	
Trastornos cardíacos		Palpitaciones, taquicardia.	Prolongación del intervalo QT**.	
Trastornos vasculares		Rubor, sofocos.	Frialdad periférica.	Fenómeno de Raynaud.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea (ver sección <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Uso</i>).	
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca, náuseas.	Dolor abdominal ¹ , estreñimiento, dispepsia, flatulencia, vómitos.		
Trastornos hepatobiliares				Alteración/incremento de los análisis de función hepática, ictericia, hepatitis, daño hepático, fallo hepático agudo, aumento de la bilirubina en sangre*.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, hiperhidrosis, erupción.	Reacciones alérgicas ⁴ , prurito, urticaria.	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares.	
Trastornos renales y urinarios		Disuria, polaquiuria, dificultad para iniciar la micción, retención urinaria.	Micción urgente.	
Trastornos del		Dismenorrea,	Eyacuación	Priapismo.

aparato reproductor y de la mama		trastornos en la eyaculación, disfunción eréctil, prostatitis, dolor genital masculino.	retardada, menstruación irregular, orgasmos anormales.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Astenia, fatiga, letargo, escalofríos, sensación de inquietud, irritabilidad, sed.	Sensación de frío. Dolor torácico (ver sección <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Uso</i>).	
Exploraciones complementarias	Incremento de la tensión arterial ³ , incremento de la frecuencia cardíaca ³ .	Descenso de peso.		

1También incluye dolor abdominal superior, malestar de estómago, malestar abdominal y malestar epigástrico.

2También incluye insomnio inicial, intermedio y de final de sueño (despertar precoz).

3Los hallazgos en la frecuencia cardíaca y tensión arterial están basados en medidas de las constantes vitales.

4Incluye reacciones anafilácticas y edema angioneurótico.

* Ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*.

** Ver secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Interacciones Medicamentosas*.

Los siguientes acontecimientos adversos se produjeron en al menos un 2 % de los pacientes metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6, siendo más frecuentes de forma estadísticamente significativa en los pacientes ML en comparación con los metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6: visión borrosa (3,9% de ML, 1,3% de MR), sequedad de boca (34,5% de ML, 17,4% de MR), estreñimiento (11,3% de ML, 6,7% de MR), sensación de inquietud (4,9% de ML, 1,9% de MR), disminución del apetito (23,2% de ML, 14,7% de MR), temblores (5,4% de ML, 1,2% de MR), insomnio (19,2% de ML, 11,3% de MR), trastornos del sueño (6,9% de ML, 3,4% de MR), insomnio intermedio (5,4% de ML, 2,7% de MR), insomnio de final de sueño (3% de ML, 0,9% de MR), retención urinaria (5,9% de ML, 1,2% de MR),

disfunción eréctil (20,9% de ML, 8,9% de MR), trastornos en la eyaculación (6,1% de ML, 2,2% de MR), hiperhidrosis (14,8% de ML, 6,8% de MR), frialdad periférica (3% de ML, 0,5% de MR).

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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDS15AUG14 PTC v4.0 (27Jun17)
- Información para prescribir versión CDS15AUG14 PTC v4.0 (27Jun17)

Nuevas indicaciones:

Strattera® está indicado en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años, en adolescentes y en adultos como parte de un programa completo de tratamiento. El tratamiento se debe iniciar por un especialista en el tratamiento del TDAH, tales como pediatras, psiquiatras infantiles o psiquiatras. El diagnóstico debiera realizarse de acuerdo con los criterios actuales del DSM o las directrices incluidas en la CIE.

En los adultos, debería confirmarse la presencia de síntomas de TDAH ya existentes en la infancia. Sería deseable que fueran corroborados por una tercera parte y no debería iniciarse el tratamiento con Strattera® cuando los síntomas del TDAH en la infancia sean dudosos. No puede hacerse un diagnóstico basándose solamente en la presencia de uno o más síntomas de TDAH. Los pacientes deberían tener TDAH al menos de gravedad moderada según el juicio clínico, demostrado al menos por un deterioro funcional moderado en 2 o más ámbitos (por ejemplo, social, académico y/o laboral), afectando a varios aspectos de la vida de la persona.

Información adicional sobre el uso seguro del producto:

Un programa completo de tratamiento habitualmente incluye medidas psicológicas, educacionales y sociales, y está destinado a estabilizar a los pacientes con un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir un cuadro crónico de déficit de atención, distracción, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. El aprendizaje puede verse o no afectado.

El tratamiento farmacológico no está indicado en todos los pacientes con este síndrome y la decisión de utilizar el medicamento deberá estar basada en una evaluación en profundidad de la gravedad de los síntomas y trastorno del paciente, en relación con su edad y persistencia de los síntomas.

Nuevas precauciones y advertencias:

Comportamiento suicida

Se han notificado comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) en pacientes tratados con atomoxetina. En ensayos clínicos doble ciego, los comportamientos suicidas fueron poco frecuentes, si bien se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con atomoxetina, comparados con aquellos tratados con placebo, en los que no se produjeron tales acontecimientos. En ensayos clínicos doble ciego con adultos no hubo diferencias entre atomoxetina y placebo en la frecuencia de comportamiento suicida. En los pacientes que están siendo tratados de TDAH debe vigilarse cuidadosamente la aparición o el empeoramiento del comportamiento suicida.

Muerte súbita y anomalías cardíacas preexistentes

Se han notificado casos de muerte súbita en pacientes con anomalías cardíacas estructurales, que estaban tomando las dosis habituales de atomoxetina. Aunque algunas anomalías cardíacas estructurales graves por sí solas conllevan un riesgo incrementado de muerte súbita, atomoxetina sólo debe usarse con precaución en pacientes con anomalías cardíacas estructurales graves conocidas y con la aprobación de un cardiólogo.

Efectos cardiovasculares

Atomoxetina puede afectar a la frecuencia cardíaca y a la tensión arterial.

La mayoría de los pacientes que toman atomoxetina experimentan un modesto incremento en la frecuencia cardíaca (media < 10 lpm) y/o un incremento en la tensión arterial (media < 5 mmHg).

Sin embargo, datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados en TDAH muestran que aproximadamente 8-12% de niños y adolescentes, y 6-10% de adultos, experimentan cambios más pronunciados en la frecuencia cardíaca (20 latidos por minuto o más) y tensión arterial (15-20 mmHg o más). El análisis de estos datos de ensayos clínicos mostró que aproximadamente en un 15-26% de los niños y adolescentes y 27-32% de adultos que experimentaron dichos cambios en la tensión arterial y frecuencia cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, estos cambios tuvieron un incremento sustancial o progresivo. Cambios mantenidos a largo plazo en la presión arterial podrían potencialmente dar lugar a consecuencias clínicas como hipertrofia miocárdica.

Como resultado de estos hallazgos, en los pacientes en los que se está considerando el tratamiento con atomoxetina, se debe realizar una historia clínica minuciosa y un examen físico para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca, y deben ser evaluados por un cardiólogo si los hallazgos iniciales sugieren dichos antecedentes o enfermedad.

Se recomienda que la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sean medidas y registradas antes de que comience el tratamiento y durante el tratamiento, después de cada ajuste de dosis y después al menos cada 6 meses para detectar posibles aumentos clínicamente importantes. En población pediátrica se recomienda el uso de una tabla de percentiles. En adultos, se debería seguir las guías de referencia habituales para hipertensión.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves. Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes cuya condición médica subyacente pueda empeorar con aumentos en la tensión arterial y frecuencia cardíaca, como pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.

Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor torácico de esfuerzo, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran una enfermedad cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, deben someterse rápidamente a una evaluación por un cardiólogo.

Además, atomoxetina debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida o pacientes con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

Como se han notificado también casos de hipotensión ortostática, debe utilizarse atomoxetina con precaución en cualquier situación que pueda predisponer a los pacientes a tener hipotensión o situaciones asociadas a cambios bruscos en la frecuencia cardíaca o tensión arterial.

Efectos cerebrovasculares

En los pacientes con factores de riesgo adicionales de enfermedad cerebrovascular (como antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamientos concomitantes que eleven la tensión arterial) se deben evaluar signos y síntomas neurológicos en cada visita tras haber iniciado el tratamiento con atomoxetina.

Efectos hepáticos

Muy raramente, se han notificado de forma espontánea casos de daño hepático, manifestado con un incremento en las enzimas hepáticas y la bilirrubina con ictericia.

También muy raramente, se han notificado casos de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático agudo. Debe interrumpirse el tratamiento con Strattera® y no se debe reiniciar en pacientes con ictericia o evidencia, mediante pruebas de laboratorio, de daño hepático.

Síntomas psicóticos o maníacos

Pueden aparecer síntomas psicóticos o maníacos asociados al tratamiento, p.ej. alucinaciones, pensamiento delirante, manía o agitación en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o de manía por la administración de atomoxetina a dosis habituales. Si ocurren tales síntomas, se debe tomar en consideración un posible efecto causal de atomoxetina, y debe considerarse la interrupción del tratamiento. No se puede excluir la posibilidad de que Strattera® cause el empeoramiento de síntomas maníacos o psicóticos preexistentes.

Comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional

La hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento negativista e irritación) fue constatada con más frecuencia en ensayos clínicos con niños,

adolescentes y adultos tratados con Strattera® frente a aquellos tratados con placebo. En ensayos clínicos en niños tratados con Strattera® se observó labilidad emocional con mayor frecuencia que en los tratados con placebo. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados por si aparece o empeora el comportamiento agresivo, la hostilidad o la labilidad emocional.

Posibles acontecimientos alérgicos

Aunque poco frecuentes, se han comunicado casos de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas, erupción, edema angioneurótico y urticaria, en pacientes que estaban tomando atomoxetina.

Convulsiones

Existe un riesgo potencial de aparición de convulsiones con atomoxetina. El tratamiento con atomoxetina deberá iniciarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con atomoxetina en los pacientes en los que aparezcan episodios convulsivos nuevos o en los que presenten un aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas y no se identifique otra causa.

Crecimiento y desarrollo

Durante el tratamiento con atomoxetina se debe monitorizar en niños y adolescentes el crecimiento y el desarrollo. Los pacientes que requieran un tratamiento a largo plazo, deben ser controlados y se debe considerar la reducción o la interrupción del tratamiento en aquellos niños y adolescentes que no crezcan o ganen peso de una forma satisfactoria.

Los datos clínicos no sugieren un efecto negativo de atomoxetina sobre la maduración cognitiva o sexual, sin embargo, los datos disponibles a largo plazo son limitados. Por consiguiente, se deberá vigilar con cuidado a aquellos pacientes que precisen un tratamiento a largo plazo.

Aparición o empeoramiento de depresión comórbida, ansiedad y tics

En un estudio controlado con pacientes pediátricos con TDAH y tics motores crónicos comórbidos o trastorno de Tourette, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de los tics comparado con los pacientes tratados con placebo. En un estudio controlado con pacientes adolescentes con TDAH y trastorno depresivo mayor comórbido,

los pacientes tratados con atomoxetina, no experimentaron un empeoramiento de la depresión comparado con los pacientes tratados con placebo. En dos estudios controlados (uno en pacientes pediátricos y otro en pacientes adultos) con pacientes con TDAH y trastornos de ansiedad comórbida, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de la ansiedad comparado con los pacientes tratados con placebo.

Se han notificado casos raros post-comercialización de ansiedad y depresión o estado de ánimo depresivo y casos muy raros de tics en pacientes que toman atomoxetina.

Los pacientes tratados de TDAH con atomoxetina, deben ser vigilados por si aparecen o empeoran los síntomas de ansiedad, estado de ánimo depresivo y depresión o tics.

Población pediátrica menor de seis años

Strattera® no debe utilizarse en pacientes menores de seis años ya que la eficacia y seguridad no ha sido establecida en este grupo de edad.

Otros usos terapéuticos

Strattera® no está indicado para el tratamiento de episodios depresivos mayores y/o ansiedad, en los que el TDAH no está presente, dado que los resultados de los ensayos clínicos efectuados en adultos, no mostraron efecto comparado con placebo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En general los estudios en animales, no indican que se produzcan efectos negativos directos sobre embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Para atomoxetina, los datos clínicos de exposición en el embarazo son limitados. Estos datos no son suficientes para indicar asociación o no entre atomoxetina y resultados adversos del embarazo y/o lactancia. Atomoxetina no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial justifique el posible riesgo sobre el feto.

Lactancia

Atomoxetina y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de ratas. Se desconoce si atomoxetina se excreta en la leche humana. Debido a la falta de datos, se deberá evitar la administración de atomoxetina durante el periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los datos sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas son limitados. La influencia de Strattera® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. La administración de atomoxetina ha sido asociada con una mayor tasa de fatiga, somnolencia y mareo en comparación con placebo en pacientes pediátricos y adultos. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan especial cuidado al conducir o utilizar maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que su comportamiento no se ve afectado por atomoxetina.

Nuevas reacciones adversas:

Población pediátrica

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos pediátricos controlados con placebo, la cefalea, el dolor abdominal¹ y la disminución del apetito son los acontecimientos adversos más comúnmente asociados con atomoxetina y se comunican en aproximadamente un 19%, 18% y 16% de los pacientes, respectivamente, si bien en raras ocasiones conducen a la interrupción del tratamiento (las tasas de interrupción son del 0,1% en el caso de cefalea, 0,2% en el caso del dolor abdominal, y del 0,0% en cuanto a la disminución del apetito). El dolor abdominal y la disminución del apetito son normalmente transitorios.

Asociado con la disminución del apetito, algunos pacientes experimentaron un retraso en el crecimiento tanto en términos de ganancia de peso como en altura al iniciarse el tratamiento.

Durante el tratamiento a largo plazo, como promedio, tras un descenso inicial en la ganancia de peso y altura, los pacientes tratados con atomoxetina recuperaron el peso y altura media esperada de acuerdo con los valores basales.

La aparición de náuseas, vómitos y somnolencia² se puede producir en aproximadamente de un 10% a un 11% de los pacientes, particularmente

durante el primer mes de tratamiento. Sin embargo, estos episodios fueron normalmente leves a moderados en cuanto a gravedad y de carácter transitorio, y no originaron un número significativo de interrupciones del tratamiento (tasas de interrupción $\leq 0,5\%$).

En los ensayos clínicos controlados con placebo, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, los pacientes que tomaron atomoxetina experimentaron incrementos en la frecuencia cardíaca, en la tensión arterial sistólica y diastólica.

Debido a su efecto sobre el tono adrenérgico, se han comunicado casos de hipotensión ortostática (0,2%) y síncope (0,8%) en pacientes tratados con atomoxetina. Se debe tener cuidado cuando se administre atomoxetina a pacientes que tengan una situación que pueda predisponerles a la aparición de hipotensión.

La tabla que se incluye a continuación se basa en los acontecimientos adversos comunicados y en los parámetros analíticos obtenidos de los ensayos clínicos así como en las notificaciones espontáneas post-comercialización en niños y adolescentes.

Lista tabulada de reacciones adversas

Estimación de la frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco

frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos	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 $< 1/1.000$
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito.	Anorexia (pérdida de apetito).		
Trastornos psiquiátricos		Irritabilidad, cambios de humor, insomnio ³ , agitación*, ansiedad, depresión y estado de ánimo depresivo*, tics*.	Acontecimientos relacionados con el suicidio, agresividad, hostilidad, labilidad emocional*, psicosis (incluyendo alucinaciones)*.	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, somnolencia ² .	Mareos.	Síncope, temblores, migraña, parestesia*, hipoestesia*, convulsiones**.	
Trastornos oculares		Midriasis.	Visión borrosa.	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, taquicardia sinusal, prolongación del intervalo QT**.	
Trastornos				Fenómeno de

vasculares				Raynaud.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ¹ , vómitos, náusea.	Estreñimiento, dispepsia.		
Trastornos hepato biliares			Aumento de la bilirrubina en sangre*.	Alteración/aumento de los análisis de función hepática, ictericia, hepatitis, daño hepático, fallo hepático agudo.*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, prurito, erupción.	Hiperhidrosis, reacciones alérgicas.	
Trastornos renales y urinarios				Dificultad para iniciar la micción, retención urinaria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo, dolor genital en varones.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga, letargia. Dolor torácico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).	Astenia.	
Exploraciones complementarias	Incremento de la tensión arterial ⁴ , incremento de la frecuencia cardíaca ⁴ .	Descenso de peso.		

1También incluye dolor abdominal superior, malestar de estómago, malestar abdominal y malestar epigástrico.

2También incluye sedación.

3Incluye insomnio inicial, intermedio y de final de sueño (despertar precoz).

4 Los hallazgos en la frecuencia cardíaca y tensión arterial están basados en medidas de las constantes vitales.

* Ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

** Ver secciones Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Interacciones

Medicamentosas.

Metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6:

Los siguientes acontecimientos adversos se produjeron en al menos un 2% de los pacientes metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6, siendo más frecuentes de forma estadísticamente significativa en los pacientes ML en comparación con los metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6: disminución del apetito (24,1% de ML, 17,0% de MR); insomnio combinado (incluyendo insomnio, insomnio intermedio e insomnio inicial, 14,9% de ML, 9,7% de MR); depresión combinada (incluyendo depresión, depresión mayor, síntomas depresivos, humor depresivo y disforia, 6,5% de los ML y 4,1% de los MR), disminución del peso (7,3% de los ML, 4,4% de los MR), estreñimiento (6,8% de los ML, 4,3% de los MR); temblores (4,5% de los ML, 0,9% de los MR); sedación (3,9% de los ML, 2,1% de los MR), excoriación (3,9% de los ML, 1,7% de los MR); enuresis (3,0% de los ML, 1,2% de los MR); conjuntivitis (2,5% de los ML, 1,2% de los MR); síncope (2,5% de los ML, 0,7% de los MR); despertar precoz (2,3% de los ML, 0,8% de los MR); midriasis (2,0% de los ML, 0,6% de los MR). El siguiente acontecimiento no cumplió los criterios anteriormente expuestos, pero es digno de mención: trastorno de ansiedad generalizada (0,8% de los ML y 0,1% de los MR). Además, en los ensayos que duraron hasta 10 semanas, la pérdida de peso fue más pronunciada en metabolizadores lentos (valor medio de 0,6 kg en MR y de 1,1 kg en ML).

Adultos

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos en adultos con TDAH, las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con atomoxetina según la clasificación por órganos y sistema fueron: gastrointestinales, sistema nervioso y trastornos psiquiátricos. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron disminución del apetito (14,9%), insomnio (11,3%), cefalea

(16,3%), sequedad de boca (18,4%) y náuseas (26,7%). La mayor parte de estas reacciones fueron de gravedad leve o moderada y las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia como graves fueron náuseas, insomnio, fatiga y cefalea. La retención urinaria o la dificultad para iniciar la micción en adultos deberían considerarse potencialmente relacionada con atomoxetina.

En la siguiente tabla se incluyen efectos indeseables basados en la comunicación de reacciones adversas y en las pruebas analíticas procedentes de ensayos clínicos, así como en las notificaciones espontáneas post-comercialización en adultos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Estimación de la frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco

frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos	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 $< 1/1.000$
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito.			
Trastornos psiquiátricos	Insomnio ² .	Agitación*, disminución de la libido, trastornos del sueño, depresión y estado de ánimo	Acontecimientos relacionados con el suicidio*, agresividad, hostilidad y labilidad emocional*, inquietud, tics*.	Psicosis (incluyendo alucinaciones)*.

		depresivo*, ansiedad.		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea.	Mareo, disgeusia, parestesia, somnolencia (incluyendo sedación), temblores.	Síncope, migraña, hipoestesia*.	Convulsiones**.
Trastornos oculares			Visión borrosa.	
Trastornos cardíacos		Palpitaciones, taquicardia.	Prolongación del intervalo QT**.	
Trastornos vasculares		Rubor, sofocos.	Frialdad periférica.	Fenómeno de Raynaud.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).	
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca, náuseas.	Dolor abdominal ¹ , estreñimiento, dispepsia, flatulencia, vómitos.		
Trastornos hepatobiliares				Alteración/incremento de los análisis de función hepática, ictericia, hepatitis, daño hepático, fallo hepático agudo, aumento de la bilirubina en sangre*.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, hiperhidrosis, erupción.	Reacciones alérgicas ⁴ , prurito, urticaria.	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares.	
Trastornos renales y urinarios		Disuria, polaquiuria, dificultad para iniciar la micción, retención urinaria.	Micción urgente.	
Trastornos del		Dismenorrea,	Eyacuación	Priapismo.

aparato reproductor y de la mama		trastornos en la eyaculación, disfunción eréctil, prostatitis, dolor genital masculino.	retardada, menstruación irregular, orgasmos anormales.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Astenia, fatiga, letargo, escalofríos, sensación de inquietud, irritabilidad, sed.	Sensación de frío. Dolor torácico (ver sección <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Uso</i>).	
Exploraciones complementarias	Incremento de la tensión arterial ³ , incremento de la frecuencia cardíaca ³ .	Descenso de peso.		

1También incluye dolor abdominal superior, malestar de estómago, malestar abdominal y malestar epigástrico.

2También incluye insomnio inicial, intermedio y de final de sueño (despertar precoz).

3Los hallazgos en la frecuencia cardíaca y tensión arterial están basados en medidas de las constantes vitales.

4Incluye reacciones anafilácticas y edema angioneurótico.

* Ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*.

** Ver secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Interacciones Medicamentosas*.

Los siguientes acontecimientos adversos se produjeron en al menos un 2 % de los pacientes metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6, siendo más frecuentes de forma estadísticamente significativa en los pacientes ML en comparación con los metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6: visión borrosa (3,9% de ML, 1,3% de MR), sequedad de boca (34,5% de ML, 17,4% de MR), estreñimiento (11,3% de ML, 6,7% de MR), sensación de inquietud (4,9% de ML, 1,9% de MR), disminución del apetito (23,2% de ML, 14,7% de MR), temblores (5,4% de ML, 1,2% de MR), insomnio (19,2% de ML, 11,3% de MR), trastornos del sueño (6,9% de ML, 3,4% de MR), insomnio intermedio (5,4% de ML, 2,7% de MR), insomnio de final de sueño (3% de ML, 0,9% de

MR), retención urinaria (5,9% de ML, 1,2% de MR), disfunción eréctil (20,9% de ML, 8,9% de MR), trastornos en la eyaculación (6,1% de ML, 2,2% de MR), hiperhidrosis (14,8% de ML, 6,8% de MR), frialdad periférica (3% de ML, 0,5% de MR).

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.

3.1.2.6 BAYRO® GEL BAYRO® FORTE GEL 10 g BAYRO® CREMA BAYRO® I.M.

Expediente : 35987 / 19923329 / 45996 / 50436
Radicado : 2017148075 / 2017148077 / 2017148079 / 2017148080
Fecha : 12/10/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada 100g de gel contiene 5g de Etofenamato
Cada 100g de gel contiene 10g de Etofenamato
Cada 100g de gel contiene 10g de Etofenamato
Cada ampolla de 2mL contiene 1g de Etofenamato

Forma farmacéutica:

Gel tópico
Crema tópica
Solución Inyectable.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones producidas por traumatismo local (contusiones).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática

severa. Niños menores de doce (12) años. Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. No debe aplicarse sobre la piel escoriada o eczematosa.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto para Bayro I.M. versión 2 de 20 Jun 2017
- Inserto para Bayro gel, Bayro forte gel, Bayro crema versión 4
- Información para prescribir para Bayro I.M. versión 2 de 20 Jun 2017
- Información para prescribir para Bayro gel, Bayro forte gel, Bayro crema versión 4

Nuevas indicaciones para Bayro gel, Bayro forte gel, Bayro crema:

Trastornos reumáticos de tejidos blandos en el sistema musculoesquelético, p. ej.:

- Reumatismo muscular
- Endurecimiento muscular que se produce con hombro congelado (periartrosis del hombro)
- Lumbago
- Isquialgia
- Tenosinovitis
- Bursitis
- Trastornos causados por sobreextensión y erosión de la columna vertebral o de las articulaciones (espondilosis, osteoartritis)

Contusiones (p. ej., traumatismos deportivos), como:

- Equimosis
- Esguinces
- Distensiones musculares

Nuevas contraindicaciones para Bayro gel, Bayro forte gel, Bayro crema:

Las formulaciones de etofenamato no deben de utilizarse en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad a etofenamato, ácido flufenámico, a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos o a otras sustancias.
- Tercer trimestre de embarazo.
- Niños y adolescentes, pues la experiencia clínica es limitada. Niños menores 12 años.

Nuevas indicaciones para Bayro I.M:

Dolor agudo grave asociado a enfermedades reumáticas del sistema musculoesquelético, p. ej., en:

- Artritis reumatoide
- Espondilitis anquilosante
- Reumatismo muscular
- Rigidez dolorosa del hombro (periartropatía escapulohumeral)
- Lumbago
- Ciática
- Tendosinovitis
- Bursitis
- Inflamación de los estados de irritación en el curso de exceso de esfuerzo y enfermedades degenerativas de la columna vertebral y las articulaciones (espondiloartrosis activada o artrosis)
- Traumatismos cerrados (p. ej., traumatismos deportivos) como contusiones, esguinces y distensiones musculares
- Tumefacciones o inflamaciones postoperatorias

Nuevas contraindicaciones para Bayro I.M:

Etofenamato i.m. no debe utilizarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad a Etofenamato
- En pacientes que anteriormente han demostrado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta al ibuprofeno, aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos
- Alteraciones de la hematopoyesis
- Hemorragia gastrointestinal, cerebrovascular u otra activa
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionada con terapia previa con AINE.
- Úlcera péptica/hemorragia activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados)
- Insuficiencia cardíaca grave
- Insuficiencia hepática y renal severa

- Tercer trimestre del embarazo
- Niños y adolescentes

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones ya que dicha modificación corresponde a usos que se encuentran incluidos en la indicación aprobada, por tanto la indicación debe ser:

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones producidas por traumatismo local (contusiones).

Nuevas contraindicaciones para Bayro gel, Bayro forte gel, Bayro crema:

Las formulaciones de etofenamato no deben de utilizarse en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad a etofenamato, ácido flufenámico, a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos o a otras sustancias.
- Tercer trimestre de embarazo.
- Niños y adolescentes, pues la experiencia clínica es limitada. Niños menores 12 años.

Nuevas contraindicaciones para Bayro I.M:

Etofenamato i.m. no debe utilizarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad a Etofenamato
- En pacientes que anteriormente han demostrado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta al ibuprofeno, aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos
- Alteraciones de la hematopoyesis
- Hemorragia gastrointestinal, cerebrovascular u otra activa
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionada con terapia previa con AINE.
- Úlcera péptica/hemorragia activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados)
- Insuficiencia cardíaca grave
- Insuficiencia hepática y renal severa
- Tercer trimestre del embarazo
- Niños y adolescentes

La Sala considera que para la aprobación de los usos el interesado debe allegar información clínica que los sustenten.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones del presente concepto.

3.1.2.7. HYDREA CÁPSULAS 500 MG

Expediente : 42034
Radicado : 2017145582
Fecha : 05/10/2017
Interesado : Parexel International Colombia S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 500mg de Hidroxiurea

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: coadyuvante en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica resistente, melanoma y carcinoma del ovario recurrente, metastásico o inoperable. Terapia concomitante a la radiación en el control local de carcinoma primario de células escamosas de cabeza y cuello excluyendo labio.

Tratamiento de la anemia de células falciformes en pacientes que presentan más de 3 crisis dolorosas secundarias al año.

Contraindicaciones: Depresión de la medula ósea, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con daño en la función renal, anemia preexistente y en ancianos. Debe ser considerado el riesgo beneficio cuando se presenten los siguientes problemas médicos: varicela, herpes, zoster, neutropenia e infección.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias.
- Inserto versión Marzo 2016 (Rev Oct 2016)
- Información para prescribir versión Marzo 2016 (Rev Oct 2016)

Nuevas indicaciones:

Manejo de la anemia de Células Falciformes en adultos, para reducir la frecuencia de crisis vaso-oclusivas dolorosas y hospitalizaciones asociadas, y la necesidad de transfusiones de sangre.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Depresión marcada de la médula ósea. Hipersensibilidad previa a la hidroxycarbamida (hidroxiurea) o a cualquier otro componente de su formulación. Debe ser considerado el riesgo beneficio cuando se presenten los siguientes problemas médicos: Varicela, herpes zoster, neutropenia e infección.

Advertencias y precauciones:

Adminístrese con precaución en pacientes con daño en la función renal y en ancianos. La anemia severa debe ser corregida antes de iniciar la terapia con Hydrea. Hydrea puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Evite el uso de vacunas de virus vivos en pacientes que toman Hydrea. El uso concomitante de Hydrea con una vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus y/o puede aumentar la reacción adversa de la vacuna porque los mecanismos de defensa normales pueden suprimirse con hydrea. Azoospermia u oligospermia, a veces reversible, se han observado en hombres. Los pacientes varones deben ser informados sobre la posibilidad de conservación del espermatozoides antes del inicio del tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos más actualizados que justifiquen la eficacia y seguridad en la indicación solicitada o un análisis del estado actual del balance riesgo beneficio para el producto de la referencia.

3.1.2.8 CYMEVENE

Expediente : 58875
 Radicado : 2017147150
 Fecha : 10/10/2017
 Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 500mg de Ganciclovir

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunocomprometidos y para la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados con riesgo a desarrollarla.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ganciclovir, embarazo, lactancia, menores de 14 años, uso exclusivo del especialista y requiere chequeo hematológico periódico.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión CDS 5.0 Julio de 2017

Nueva dosificación:
 Posología y forma de administración
 Instrucciones generales

Tabla 1 dosis y duración del tratamiento

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
Tratamiento de la enfermedad por CMV	<i>Tratamiento de inducción:</i> Se administran 5 mg/kg cada 12 horas, durante 14-21 días [52, 54, 57, 58, 59, 68, 95].

<i>Pacientes ≥ 12 años con función renal normal*</i>	<i>Tratamiento de mantenimiento:</i> Se puede administrar tratamiento de mantenimiento a los pacientes inmunodeprimidos que corren el riesgo de sufrir una recidiva. Se administrarán 5 mg/kg una vez al día, 7 días por semana, o 6 mg/kg una vez al día, 5 días por semana [53, 54, 57, 58, 59, 68, 96]. La duración del tratamiento de mantenimiento debe determinarse caso por caso.
	<i>Tratamiento de la progresión de la enfermedad:</i> Cualquier paciente en el que avance la enfermedad por CMV, ya sea mientras sigue tratamiento de mantenimiento o debido a la retirada del tratamiento con Cymevene, puede ser tratado de nuevo usando la pauta de tratamiento de inducción [53, 57].
Prevención de la enfermedad por CMV mediante la terapia presintomática <i>Pacientes ≥ 12 años con función renal normal*</i>	<i>Tratamiento de inducción:</i> Se administran 5 mg/kg cada 12 horas, durante 7-14 días [64, 65].
	<i>Tratamiento de mantenimiento:</i> Se administran 5 mg/kg una vez al día, 7 días por semana, o 6 mg/kg una vez al día, 5 días por semana [64, 65]. La duración del tratamiento de mantenimiento se basa en el riesgo de padecer una enfermedad por CMV y debe determinarse caso por caso [97].
Prevención de la enfermedad por CMV mediante la profilaxis universal <i>Pacientes > 16 años con función renal normal*</i>	Se administran 5 mg/kg una vez al día, 7 días por semana, o 6 mg/kg una vez al día, 5 días por semana. La duración de la profilaxis universal se basa en el riesgo de padecer una enfermedad por CMV [97] y debe determinarse caso por caso.
Prevención de la enfermedad por CMV mediante la profilaxis universal <i>Pacientes desde el nacimiento hasta ≤ 16 años</i>	V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales

* En lo que respecta a la posología en pacientes con insuficiencia renal, consúltese el apartado 2.2.1.

Pautas posológicas especiales

Pacientes pediátricos

La dosis en mg administrada una vez al día para la prevención de la enfermedad por CMV mediante la profilaxis universal desde el nacimiento hasta los 16 años de edad se calcula mediante la siguiente fórmula: $3 \times SC \times ClCrS^*$

La dosis se basa en la superficie corporal (SC) obtenida mediante la fórmula de Mosteller y el aclaramiento de creatinina (ClCr) obtenido mediante la fórmula de Schwartz (ClCrS) y se calcula usando las siguientes ecuaciones [115]. La duración de la profilaxis universal se basa en el riesgo de padecer una enfermedad por CMV [97] y debe determinarse caso por caso.

* Si el aclaramiento de creatinina calculado según la fórmula de Schwartz es superior a 150 ml/min/1,73 m², entonces se debe usar en la ecuación un valor máximo de 150 ml/min/1,73 m²:

$$SC \text{ (Mosteller)} (m^2) = \sqrt{\frac{Estatura (cm) \times Peso (kg)}{3600}}$$

$$Aclaramiento de creatinina \text{ (Schwartz)} (ml/min/1,73 m^2) = \frac{k \times Estatura (cm)}{Creatinina sérica (mg/dl)}$$

donde k = 0,33 en los pacientes <1 año con bajo peso al nacer; 0,45, en los pacientes <2 años; 0,55, en los niños de 2 a <13 años y en las niñas de 2-16 años, y 0,7, en los varones de 13-16 años.

Los valores de k que se indican se basan en el método de Jaffe de medición de la creatinina sérica y puede ser necesario hacer una corrección cuando se utilicen métodos enzimáticos.

Se recomienda controlar con regularidad las concentraciones séricas de creatinina, la estatura y el peso, modificando la dosis según proceda durante la profilaxis.

Los datos sobre el tratamiento y la terapia presintomática en los niños menores de 12 años son limitados, por lo que no se hace ninguna recomendación posológica.

Pacientes ancianos

No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años. Dado que el aclaramiento renal disminuye con la edad, Cymevene se administrará a los pacientes ancianos teniendo especialmente en cuenta su estado renal.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes pediátricos con insuficiencia renal que reciban una dosis de Cymevene como profilaxis universal, calculada mediante el algoritmo posológico 3 x SC x ClCrS, no necesitan un ajuste posterior de la dosis, dado que esta ya se ha ajustado en función del aclaramiento de creatinina.

En los pacientes ≥ 12 años con insuficiencia renal, tratados con una dosis en función del peso corporal (mg/kg) como terapia presintomática o tratamiento de la enfermedad por CMV, la dosis de Cymevene en mg/kg debe modificarse, tal como se indica en la siguiente tabla.

Tabla 2: Posología de Cymevene en pacientes con insuficiencia renal que reciben una dosis en función del peso (mg/kg).

ClCr	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
>70 ml/min	5,0 mg/kg cada 12 h	5,0 mg/kg/día
50-69 ml/min	2,5 mg/kg cada 12 h	2,5 mg/kg/día
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/día	1,25 mg/kg/día
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/día	0,625 mg/kg/día
<10 ml/min	1,25 mg/kg 3 veces por semana después de la hemodiálisis	0,625 mg/kg 3 veces por semana después de la hemodiálisis

Se puede hacer una estimación del aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica mediante las siguientes fórmulas:

Hombres:

$(140 - \text{edad [años]} \times \text{peso corporal [kg]})$

$(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}])$

Mujeres:

0,85 × valor en hombres

Puesto que se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, se vigilará estrechamente la concentración de creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina calculado.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Cymevene en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevo grupo etario:

Tratamiento de la enfermedad por CMV - Pacientes ≥12 años con función renal normal*

Prevención de la enfermedad por CMV mediante la terapia presintomática

Pacientes ≥12 años con función renal normal*

Prevención de la enfermedad por CMV mediante la profilaxis universal en:

Pacientes >16 años con función renal normal* y Pacientes desde el nacimiento hasta ≤16 años.

Nuevas indicaciones:

Cymevene está indicado para el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunodeprimidos ≥12 años.

Cymevene está indicado para la prevención de la enfermedad por CMV como terapia presintomática en pacientes con inmunodepresión inducida por fármacos después de un trasplante de órganos o de la quimioterapia antineoplásica en pacientes ≥12 años.

Cymevene también está indicado para la prevención de la enfermedad por CMV como profilaxis universal en pacientes con inmunodepresión inducida por fármacos después de un trasplante de órganos o de la quimioterapia antineoplásica desde el nacimiento.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Como se solicita:

Contraindicaciones

Cymevene está contraindicado en pacientes con Hipersensibilidad al ganciclovir, al valganciclovir o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo, lactancia, menores de 14 años,* uso exclusivo del especialista y requiere chequeo hematológico periódico.

*Nota: De acuerdo al concepto que emitan los miembros de la Sala Especializada de Medicamentos tras la evaluación de la presente solicitud, esta sección sufriría cambios en cuanto a la contraindicación en menores de 14 años, la cual sería modificada o eliminada de ser aceptada nuestra solicitud.

Advertencias y Precauciones

Mielodepresión

Cymevene debe usarse con precaución:

Se recomienda vigilar el hemograma, incluida la cifra de plaquetas, en todos los pacientes durante el tratamiento, sobre todo en los que presentan insuficiencia renal, así como en los recién nacidos y los lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios del efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Considerando su perfil de reacciones adversas, el ganciclovir puede tener una leve influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que reciben Cymevene pueden presentar reacciones adversas, como crisis, mareos y confusión. De producirse, tales efectos pueden afectar a actividades que requieren plena atención, como la conducción de vehículos y el uso de máquinas.

Uso en poblaciones especiales

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fertilidad

En estudios en animales, se ha observado que el ganciclovir afecta a la fecundidad. En un estudio clínico, se comparó a pacientes receptores de un trasplante renal que recibieron Valcyte (que es un profármaco de Cymevene) para la profilaxis de la infección por el CMV durante un periodo de hasta 200 días con un grupo de referencia que no recibió tratamiento. Durante el tratamiento con Valcyte se inhibió la espermatogénesis. En el seguimiento, aproximadamente 6 meses después de suspender el tratamiento, la media de la densidad espermática en los pacientes tratados fue comparable a la observada en el grupo de referencia que no recibió tratamiento. En los pacientes tratados con Valcyte, todos los pacientes con una densidad espermática normal ($n = 7$) y 8/13 pacientes con densidad espermática baja al inicio del estudio tenían una densidad espermática normal tras suspender el tratamiento. En el grupo de referencia, todos los pacientes con densidad espermática normal ($n = 6$) y 2/4 pacientes con densidad

espermática baja al inicio del estudio tenían una densidad normal al final del seguimiento.

Embarazo

En estudios en animales, el ganciclovir se asoció

No se ha determinado la seguridad del uso de Cymevene durante el parto.

Uso en pediatría

El riesgo más elevado de citopenias hemáticas en los recién nacidos y los lactantes justifica el control atento del hemograma en estos grupos de edad. También se recomienda vigilar las anomalías de la función hepática, así como la función renal y las pérdidas de líquido gastrointestinal en los pacientes pediátricos.

Nuevas reacciones adversas:

Población pediátrica

Teniendo en cuenta la experiencia acumulada, incluidos los estudios pediátricos del valganciclovir, el perfil general de seguridad del ganciclovir en la población pediátrica parece ser similar al establecido en los adultos. Existe un riesgo más elevado de citopenias hemáticas en los recién nacidos y los lactantes.

Trastornos del sistema nervioso

Crisis

Trastornos cardíacos

Arritmia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de grupo etario**
- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir versión CDS 5.0 Julio de 2017**

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Instrucciones generales

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Bogotá

Principal: Cra 10 N° 64 - 28

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co



Tabla 1 dosis y duración del tratamiento

Indicación	Dosis y duración del tratamiento
Tratamiento de la enfermedad por CMV Pacientes ≥ 12 años con función renal normal*	Tratamiento de inducción: Se administran 5 mg/kg cada 12 horas, durante 14-21 días [52, 54, 57, 58, 59, 68, 95].
	Tratamiento de mantenimiento: Se puede administrar tratamiento de mantenimiento a los pacientes inmunodeprimidos que corren el riesgo de sufrir una recidiva. Se administrarán 5 mg/kg una vez al día, 7 días por semana, o 6 mg/kg una vez al día, 5 días por semana [53, 54, 57, 58, 59, 68, 96]. La duración del tratamiento de mantenimiento debe determinarse caso por caso.
	Tratamiento de la progresión de la enfermedad: Cualquier paciente en el que avance la enfermedad por CMV, ya sea mientras sigue tratamiento de mantenimiento o debido a la retirada del tratamiento con Cymevene, puede ser tratado de nuevo usando la pauta de tratamiento de inducción [53, 57].
Prevención de la enfermedad por CMV mediante la terapia presintomática Pacientes ≥ 12 años con función renal normal*	Tratamiento de inducción: Se administran 5 mg/kg cada 12 horas, durante 7-14 días [64, 65].
	Tratamiento de mantenimiento: Se administran 5 mg/kg una vez al día, 7 días por semana, o 6 mg/kg una vez al día, 5 días por semana [64, 65]. La duración del tratamiento de mantenimiento se basa en el riesgo de padecer una enfermedad por CMV y debe determinarse caso por caso [97].
Prevención de la enfermedad por CMV mediante la profilaxis universal Pacientes >16 años con función renal normal*	Se administran 5 mg/kg una vez al día, 7 días por semana, o 6 mg/kg una vez al día, 5 días por semana. La duración de la profilaxis universal se basa en el riesgo de padecer una enfermedad por CMV [97] y debe determinarse caso por caso.
Prevención de la enfermedad por CMV mediante la profilaxis universal Pacientes desde el	V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales

nacimiento hasta ≤16 años	
--------------------------------------	--

* En lo que respecta a la posología en pacientes con insuficiencia renal, consúltese el apartado 2.2.1.

Pautas posológicas especiales

Pacientes pediátricos

La dosis en mg administrada una vez al día para la prevención de la enfermedad por CMV mediante la profilaxis universal desde el nacimiento hasta los 16 años de edad se calcula mediante la siguiente fórmula: $3 \times SC \times ClCrS^*$

La dosis se basa en la superficie corporal (SC) obtenida mediante la fórmula de Mosteller y el aclaramiento de creatinina (ClCr) obtenido mediante la fórmula de Schwartz (ClCrS) y se calcula usando las siguientes ecuaciones [115]. La duración de la profilaxis universal se basa en el riesgo de padecer una enfermedad por CMV [97] y debe determinarse caso por caso.

* Si el aclaramiento de creatinina calculado según la fórmula de Schwartz es superior a 150 ml/min/1,73 m², entonces se debe usar en la ecuación un valor máximo de 150 ml/min/1,73 m²:

$$SC \text{ (Mosteller)} (m^2) = \sqrt{\frac{Estatura (cm) \times Peso (kg)}{3600}}$$

$$Aclaramiento \text{ de creatinina (Schwartz)} (ml/min/1,73 m^2) = \frac{k \times Estatura (cm)}{Creatinina \text{ sérica (mg/dl)}}$$

donde k = 0,33 en los pacientes <1 año con bajo peso al nacer; 0,45, en los pacientes <2 años; 0,55, en los niños de 2 a <13 años y en las niñas de 2-16 años, y 0,7, en los varones de 13-16 años.

Los valores de k que se indican se basan en el método de Jaffe de medición de la creatinina sérica y puede ser necesario hacer una corrección cuando se utilicen métodos enzimáticos.

Se recomienda controlar con regularidad las concentraciones séricas de creatinina, la estatura y el peso, modificando la dosis según proceda durante la profilaxis.

Los datos sobre el tratamiento y la terapia presintomática en los niños menores de 12 años son limitados, por lo que no se hace ninguna recomendación posológica.

Pacientes ancianos

No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años. Dado que el aclaramiento renal disminuye con la edad, Cymevene se administrará a los pacientes ancianos teniendo especialmente en cuenta su estado renal.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes pediátricos con insuficiencia renal que reciban una dosis de Cymevene como profilaxis universal, calculada mediante el algoritmo posológico $3 \times SC \times ClCrS$, no necesitan un ajuste posterior de la dosis, dado que esta ya se ha ajustado en función del aclaramiento de creatinina.

En los pacientes ≥ 12 años con insuficiencia renal, tratados con una dosis en función del peso corporal (mg/kg) como terapia presintomática o tratamiento de la enfermedad por CMV, la dosis de Cymevene en mg/kg debe modificarse, tal como se indica en la siguiente tabla.

Tabla 2: Posología de Cymevene en pacientes con insuficiencia renal que reciben una dosis en función del peso (mg/kg).

ClCr	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
>70 ml/min	5,0 mg/kg cada 12 h	5,0 mg/kg/día
50-69 ml/min	2,5 mg/kg cada 12 h	2,5 mg/kg/día
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/día	1,25 mg/kg/día
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/día	0,625 mg/kg/día
<10 ml/min	1,25 mg/kg 3 veces por semana después de la hemodiálisis	0,625 mg/kg 3 veces por semana después de la hemodiálisis

Se puede hacer una estimación del aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica mediante las siguientes fórmulas:

Hombres:

$(140 - \text{edad [años]} \times \text{peso corporal [kg]})$

$(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}])$

Mujeres:

$0,85 \times \text{valor en hombres}$

Puesto que se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, se vigilará estrechamente la concentración de creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina calculado.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Cymevene en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevo grupo etario:

Tratamiento de la enfermedad por CMV - Pacientes ≥ 12 años con función renal normal*

Prevención de la enfermedad por CMV mediante la terapia presintomática

Pacientes ≥ 12 años con función renal normal*

Prevención de la enfermedad por CMV mediante la profilaxis universal en:

Pacientes > 16 años con función renal normal* y Pacientes desde el nacimiento hasta ≤ 16 años.

Nuevas indicaciones:

Cymevene está indicado para el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunodeprimidos ≥ 12 años.

Cymevene está indicado para la prevención de la enfermedad por CMV como terapia presintomática en pacientes con inmunodepresión inducida por fármacos después de un trasplante de órganos o de la quimioterapia antineoplásica en pacientes ≥ 12 años.

Cymevene también está indicado para la prevención de la enfermedad por CMV como profilaxis universal en pacientes con inmunodepresión inducida

por fármacos después de un trasplante de órganos o de la quimioterapia antineoplásica desde el nacimiento.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:
Como se solicita:

Contraindicaciones

Cymevene está contraindicado en pacientes con Hipersensibilidad al ganciclovir, al valganciclovir o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo, lactancia, menores de 14 años,* uso exclusivo del especialista y requiere chequeo hematológico periódico.

***Nota:** De acuerdo al concepto que emitan los miembros de la Sala Especializada de Medicamentos tras la evaluación de la presente solicitud, esta sección sufriría cambios en cuanto a la contraindicación en menores de 14 años, la cual sería modificada o eliminada de ser aceptada nuestra solicitud.

Advertencias y Precauciones

Mielodepresión

Cymevene debe usarse con precaución:

Se recomienda vigilar el hemograma, incluida la cifra de plaquetas, en todos los pacientes durante el tratamiento, sobre todo en los que presentan insuficiencia renal, así como en los recién nacidos y los lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios del efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Considerando su perfil de reacciones adversas, el ganciclovir puede tener una leve influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que reciben Cymevene pueden presentar reacciones adversas, como crisis, mareos y confusión. De producirse, tales efectos pueden afectar a actividades que requieren plena atención, como la conducción de vehículos y el uso de máquinas.

Uso en poblaciones especiales

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fertilidad

En estudios en animales, se ha observado que el ganciclovir afecta a la fecundidad. En un estudio clínico, se comparó a pacientes receptores de un

trasplante renal que recibieron Valcyte (que es un profármaco de Cymevene) para la profilaxis de la infección por el CMV durante un periodo de hasta 200 días con un grupo de referencia que no recibió tratamiento. Durante el tratamiento con Valcyte se inhibió la espermatogénesis. En el seguimiento, aproximadamente 6 meses después de suspender el tratamiento, la media de la densidad espermática en los pacientes tratados fue comparable a la observada en el grupo de referencia que no recibió tratamiento. En los pacientes tratados con Valcyte, todos los pacientes con una densidad espermática normal ($n = 7$) y 8/13 pacientes con densidad espermática baja al inicio del estudio tenían una densidad espermática normal tras suspender el tratamiento. En el grupo de referencia, todos los pacientes con densidad espermática normal ($n = 6$) y 2/4 pacientes con densidad espermática baja al inicio del estudio tenían una densidad normal al final del seguimiento.

Embarazo

En estudios en animales, el ganciclovir se asoció

No se ha determinado la seguridad del uso de Cymevene durante el parto.

Uso en pediatría

El riesgo más elevado de citopenias hemáticas en los recién nacidos y los lactantes justifica el control atento del hemograma en estos grupos de edad. También se recomienda vigilar las anomalías de la función hepática, así como la función renal y las pérdidas de líquido gastrointestinal en los pacientes pediátricos.

Nuevas reacciones adversas:

Población pediátrica

Teniendo en cuenta la experiencia acumulada, incluidos los estudios pediátricos del valganciclovir, el perfil general de seguridad del ganciclovir en la población pediátrica parece ser similar al establecido en los adultos. Existe un riesgo más elevado de citopenias hemáticas en los recién nacidos y los lactantes.

Trastornos del sistema nervioso

Crisis

Trastornos cardíacos

Arritmia

3.1.2.9 VOLTAREN EMULGEL

Expediente : 227297
Radicado : 2017149635
Fecha : 13/10/2017
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100 g contiene 1g de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Analgésico y antiinflamatorio

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- o lesiones de tejidos blandos, trauma en los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas).
- o formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla y dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (aíne).
- Durante el último trimestre del embarazo.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas

- Información para el consumidor versión 02 (Agosto de 2017) PIL 2015-Dec-15/01-S
- Información para prescribir versión 02 (Agosto de 2017) CDS 2016-May-25/01-T

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante:

Voltaren Emulgel debe ser aplicado frotando suavemente sobre el área afectada 3 o 4 veces al día.

La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: de 2 a 4 g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de unos 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio a ser tratado

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la respuesta clínica. El producto no debe ser usado por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días, o si esta empeora.

Voltaren Emulgel no es recomendado para su uso en menores de 12 años.

Se puede usar la dosis usual para adultos de Voltaren Emulgel, en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).

Nuevas indicaciones:

Analgésico y Antiinflamatorio

Usos

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Durante el último trimestre de embarazo.

Precauciones y advertencias

La posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de Voltaren Emulgel no puede ser excluida si el producto es usado en grandes áreas de la piel y por un período de tiempo prolongado.

Voltaren Emulgel debe ser aplicado solo sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido.

Suspenda el tratamiento si desarrolla erupciones cutáneas luego de aplicar el producto.

Voltaren Emulgel puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con apósitos oclusivos herméticos.

La formulación contiene propilenglicol y bezilbenzoato los cuales pueden causar irritación leve y localizada en la piel de algunas personas.

Embarazo y lactancia

El uso de diclofenaco en mujeres embarazadas no ha sido estudiado; por lo tanto, Voltaren Emulgel no debe utilizarse durante el embarazo. Voltaren Emulgel está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo, debido a la posibilidad de inercia uterina, insuficiencia renal fetal con oligohidramnios posterior y/o cierre prematuro del ductus arterioso.

Los estudios en animales no han mostrado efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se conoce si el diclofenaco tópico es excretado en la leche materna, por lo tanto no se recomienda el uso de Voltaren Emulgel durante la lactancia. Si hay razones de peso para su uso, no se debe aplicar sobre los senos o a grandes áreas de la piel, ni debe ser utilizado por un período prolongado.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se encuentran listadas a continuación, por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: 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 ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de seriedad.

<u>Infecciones e infestaciones</u> Muy rara: Rash pustular
<u>Trastornos del sistema inmune</u> Muy rara: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</u> Muy rara: Asma
<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u> Comunes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito Rara: Dermatitis ampollosa Muy rara: Reacción de fotosensibilidad

Reporte de sospecha de reacciones adversas

La notificación de sospecha de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Esto permite seguir controlando el balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacciones adversas a través de los siguientes medios de comunicación: COL: 018000127333, co.servicio-cliente@gsk.com; ECU: 022994751, ec.consumo@gsk.com; PER: 0-800-51-475, pe.consumo@gsk.com.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante:

Voltaren Emulgel debe ser aplicado frotando suavemente sobre el área afectada 3 o 4 veces al día.

La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: de 2 a 4 g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de unos 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio a ser tratado

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la respuesta clínica. El producto no debe ser usado por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días, o si esta empeora.

Voltaren Emulgel no es recomendado para su uso en menores de 12 años.

Se puede usar la dosis usual para adultos de Voltaren Emulgel, en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).

Nuevas indicaciones:

Analgésico y Antiinflamatorio

Usos

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- **Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);**
- **Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.**

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Durante el último trimestre de embarazo.

Precauciones y advertencias

La posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de Voltaren Emulgel no puede ser excluida si el producto es usado en grandes áreas de la piel y por un período de tiempo prolongado.

Voltaren Emulgel debe ser aplicado solo sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido.

Suspenda el tratamiento si desarrolla erupciones cutáneas luego de aplicar el producto.

Voltaren Emulgel puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con apósitos oclusivos herméticos.

La formulación contiene propilenglicol y bezilbenzoato los cuales pueden causar irritación leve y localizada en la piel de algunas personas.

Embarazo y lactancia

El uso de diclofenaco en mujeres embarazadas no ha sido estudiado; por lo tanto, Voltaren Emulgel no debe utilizarse durante el embarazo. Voltaren Emulgel está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo, debido a la posibilidad de inercia uterina, insuficiencia renal fetal con oligohidramnios posterior y/o cierre prematuro del ductus arterioso.

Los estudios en animales no han mostrado efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se conoce si el diclofenaco tópico es excretado en la leche materna, por lo tanto no se recomienda el uso de Voltaren Emulgel durante la lactancia. Si hay razones de peso para su uso, no se debe aplicar sobre los senos o a grandes áreas de la piel, ni debe ser utilizado por un período prolongado.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se encuentran listadas a continuación, por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: 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 ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de seriedad.

<u>Infecciones e infestaciones</u> Muy rara: Rash pustular
<u>Trastornos del sistema inmune</u> Muy rara: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</u> Muy rara: Asma
<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u> Comunes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito Rara: Dermatitis ampollosa Muy rara: Reacción de fotosensibilidad

Reporte de sospecha de reacciones adversas

La notificación de sospecha de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Esto permite seguir controlando el balance riesgo/ beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacciones adversas a través de los siguientes medios de comunicación: COL: 018000127333, co.servicio-cliente@gsk.com; ECU: 022994751, ec.consumo@gsk.com; PER: 0-800-51-475, pe.consumo@gsk.com.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe retirar de la información para prescribir en la sección de Mecanismo de acción y efectos

farmacodinámicos la expresión “...con pronunciadas propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas...” y de la la información para el paciente retirar “aliviando el dolor rapidamente incluyendo el dolor moderado a fuerte”

3.1.2.10 ZYPREXA® I.M.

Expediente : 19924506
Radicado : 2017059417
Fecha : 28/04/2017
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc

Composición: Cada vial contiene 10mg de Olanzapina

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Indicaciones: Control rápido de la agitación en pacientes afectados por esquizofrenia, demencia, manía aguda o episodios mixtos en el trastorno bipolar. (antipsicótico).

Contraindicaciones: Está Contraindicado En Pacientes Con Hipersensibilidad A Alguno De Los Componentes Y Pacientes Con Riesgo Conocido En Glaucoma De Angulo Estrecho.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDS27ENE16 PTC v6.0 (23Mar17)
- Información para prescribir versión CDS27ENE16 PTC v6.0 (23Mar17)

Nueva dosificación:
Posología y modo de administración
Adultos

Para inyección intramuscular. No administrar por vía intravenosa ni subcutánea. Zyprexa® IM polvo liofilizado para solución inyectable está únicamente indicado para tratamiento a corto plazo, hasta un máximo de tres días consecutivos.

La dosis máxima diaria de olanzapina (incluyendo todas las formulaciones) es de 20 mg.

La dosis inicial recomendada para la inyección de olanzapina es de 10 mg, administrada en una sola inyección intramuscular. Se puede administrar una dosis inferior (5 mg o 7,5 mg) a la recomendada, según el estado clínico del individuo, debiendo tenerse también en cuenta los medicamentos ya administrados tanto para el tratamiento de mantenimiento como para el tratamiento agudo (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). Se puede administrar una segunda inyección de 5-10 mg, dos horas después de la primera inyección, según el estado clínico del individuo. No se deben administrar más de 3 inyecciones en cada período de 24 horas y no se debe superar la dosis máxima diaria de 20 mg de olanzapina (incluyendo todas las formulaciones).

Zyprexa® IM se debe reconstituir siguiendo las instrucciones de la sección Instrucciones de Uso, Manipulación y Eliminación.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

La dosis inicial recomendada en ancianos (≥ 60 años) es de 2,5-5 mg. Según el estado clínico del individuo (ver Advertencias y Precauciones Especiales De Uso), se puede administrar una segunda inyección, 2,5-5 mg, dos horas después de la primera. No se deben administrar más de 3 inyecciones en cada periodo de 24 horas, y no se debe superar la dosis máxima diaria de 20 mg de olanzapina (incluyendo todas las formulaciones).

Insuficiencia renal y/o hepática

En estos pacientes debe considerarse una dosis inicial inferior (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh A o B), la dosis inicial debería ser de 5 mg y sólo incrementarse con precaución.

Fumadores

Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina.

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis. En estos pacientes, se debe tener precaución cuando se considere indicado administrar inyecciones adicionales.

Población pediátrica

No hay experiencia en niños. Zyprexa® IM no está recomendado para su uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Nuevas indicaciones:

Adultos

Zyprexa® IM está indicado para el control rápido de la agitación y los comportamientos alterados en pacientes que presentan esquizofrenia o episodio maníaco, cuando no es adecuado el tratamiento oral. Tan pronto como sea posible, se debe interrumpir el tratamiento con Zyprexa® IM, iniciándose el tratamiento con olanzapina por vía oral.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa. Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

Advertencias y precauciones especiales de uso

No se ha establecido la eficacia de olanzapina intramuscular en pacientes con agitación y comportamientos alterados distintos a la esquizofrenia o al episodio maníaco.

Condiciones médicas inestables

No se debe administrar olanzapina intramuscular (IM) a pacientes con condiciones médicas inestables, como infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable, hipotensión grave y/o bradicardia, síndrome del seno enfermo o tras una operación de corazón. Si estas condiciones, relativas al historial médico del paciente no se pueden determinar, los riesgos y beneficios de olanzapina IM se deben considerar frente a otros tratamientos alternativos.

Uso concomitante de benzodiazepinas y otros medicamentos

Se debe tener especial cuidado en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con otros medicamentos con propiedades hemodinámicas similares a

las de olanzapina intramuscular incluyendo otros antipsicóticos (oral y/o intramuscular) y benzodiazepinas. En muy raras ocasiones (<0,01%) se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina intramuscular con hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria y muerte, particularmente en pacientes que han recibido benzodiazepinas y/u otros antipsicóticos.

No se recomienda la inyección simultánea de olanzapina intramuscular y benzodiazepinas parenterales debido a la posible sedación excesiva, depresión cardiorrespiratoria y en muy raros casos, muerte. Si se considera que el paciente necesita tratamiento con benzodiazepinas parenterales, éstas no se deben administrar hasta al menos una hora después de la administración de olanzapina intramuscular. Si el paciente ha recibido benzodiazepinas parenterales, la administración de olanzapina intramuscular tan solo se debe considerar después de una cuidadosa evaluación del estado clínico y se debe hacer un estrecho seguimiento del paciente para detectar sedación excesiva o depresión cardiorrespiratoria.

Hipotensión

Es muy importante observar estrechamente la aparición de hipotensión, incluyendo hipotensión postural, bradiarritmia y/o hipoventilación en los pacientes en tratamiento con olanzapina intramuscular particularmente en las 4 horas siguientes a la inyección y se debe continuar con un seguimiento estrecho después de este periodo si está clínicamente indicado. Se debe observar regularmente la presión sanguínea, pulso, tasa de respiración y nivel de conciencia y proporcionar un tratamiento adecuado. Si el paciente se encuentra mareado o somnoliento después de la inyección debe permanecer acostado hasta que el examen médico indique que no está sufriendo ningún tipo de hipotensión, incluyendo hipotensión postural, bradiarritmia y/o hipoventilación.

No ha sido evaluada la seguridad y eficacia de olanzapina intramuscular en pacientes con intoxicación etílica, por fármacos o drogas (tanto por fármacos prescritos como por drogas ilícitas).

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

La olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con

placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente). La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad >65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3% vs 0,4% respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad (mayor de 75 años) y la demencia de tipo vascular/mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Enfermedad de Parkinson

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se ha notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo (ver sección Reacciones Adversas), y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con medicamentos antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de

inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatinfosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes

De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal (ver sección Reacciones Adversas). En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Zyprexa®, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo. Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Zyprexa®, se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

Actividad anticolinérgica

Aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos con olanzapina administrada por vía oral ha mostrado una baja incidencia de efectos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes

es limitada, se recomienda precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Función hepática

Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las aminotransferasas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones y establecer un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevada, en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática, en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Neutropenia

Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo, en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia, en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por fármacos, en pacientes con depresión medular causada por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato.

Discontinuación del tratamiento

Se han notificado en raras ocasiones ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

Intervalo QT

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] ≥ 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado,

insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo

Se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso de manera poco frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$). No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Efectos generales sobre el SNC

Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda prudencia cuando se combine con otros medicamentos de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico in vitro, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Convulsiones

La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía

En estudios comparativos con olanzapina por vía oral, de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento.

Hipotensión postural

Durante los ensayos clínicos de olanzapina por vía oral, en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Se

recomienda medir la presión sanguínea de forma periódica en pacientes mayores de 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco

En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo, el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)

Se ha notificado síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos con la exposición a olanzapina. DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. Este síndrome es a veces fatal. Discontinuar la olanzapina si se sospecha del mismo.

Se debe informar a los pacientes que deben buscar atención médica de inmediato al inicio de cualquier signo o síntoma que pueda estar asociado con el DRESS.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Lactancia

En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

Fertilidad

No se conocen los efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puesto que la olanzapina puede causar somnolencia y mareos, se debe prevenir a los pacientes sobre el uso de maquinaria y vehículos.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Una reacción adversa común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) asociada con el uso de olanzapina intramuscular en ensayos clínicos fue somnolencia.

En notificaciones después de la comercialización, en muy raras ocasiones se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina intramuscular con depresión respiratoria, hipotensión o bradicardia y muerte, principalmente en pacientes que recibieron concomitantemente benzodiazepinas y/u otros medicamentos antipsicóticos o que fueron tratados con dosis de olanzapina que excedieron las dosis diarias recomendadas (ver secciones Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Interacciones Medicamentosas).

Adultos

Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso), glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso), discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso), exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo y clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que

completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de la glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

Información adicional en poblaciones especiales

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a enfermedad de Parkinson, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y de forma más frecuente que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia ($\geq 10\%$) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproex (combinación de ácido valproico y valproato sódico) se produjo un incremento $\geq 7\%$ del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4% de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (hasta 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de $\geq 7\%$ del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9% de los pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se ha estudiado el uso de olanzapina IM en pacientes con intoxicación etílica o por fármacos.

Se debe tener precaución en pacientes que consumen alcohol o que reciben fármacos que pueden inducir hipotensión, bradicardia, depresión del sistema nervioso central o respiratorio.

Posibles interacciones después de una inyección intramuscular

En un estudio de dosis única por vía intramuscular de 5 mg de olanzapina, administrada una hora antes que 2 mg de lorazepam intramuscular (metabolizado por glucuronidación), no se alteró la farmacocinética de ninguno de los dos medicamentos. Sin embargo, la combinación aumentó la somnolencia observada con cada uno de estos medicamentos por separado. No se recomienda la inyección concomitante de olanzapina con benzodiazepinas parenterales.

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

Ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina.

Inducción del CYP1A2

El tabaco y la carbamacepina pueden inducir el metabolismo de la olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y, en caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de olanzapina (ver sección Posología y Modo de Administración).

Inhibición del CYP1A2

Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la C_{max} de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores. El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52 % y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes que se encuentren en tratamiento con fluvoxamina o con cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

Disminución de la biodisponibilidad

El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina.

No se ha observado que la fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o la cimetidina afecten de forma significativa la farmacocinética de la olanzapina.

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos

La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

La olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 in vitro (e.j. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios in vivo donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.

La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

No está recomendado el uso concomitante de olanzapina con medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia.

Intervalo QTc

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**

- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDS27ENE16 PTC v6.0 (23Mar17)
- Información para prescribir versión CDS27ENE16 PTC v6.0 (23Mar17)

Nueva dosificación:

Posología y modo de administración

Adultos

Para inyección intramuscular. No administrar por vía intravenosa ni subcutánea. Zyprexa® IM polvo liofilizado para solución inyectable está únicamente indicado para tratamiento a corto plazo, hasta un máximo de tres días consecutivos.

La dosis máxima diaria de olanzapina (incluyendo todas las formulaciones) es de 20 mg.

La dosis inicial recomendada para la inyección de olanzapina es de 10 mg, administrada en una sola inyección intramuscular. Se puede administrar una dosis inferior (5 mg o 7,5 mg) a la recomendada, según el estado clínico del individuo, debiendo tenerse también en cuenta los medicamentos ya administrados tanto para el tratamiento de mantenimiento como para el tratamiento agudo. Se puede administrar una segunda inyección de 5-10 mg, dos horas después de la primera inyección, según el estado clínico del individuo. No se deben administrar más de 3 inyecciones en cada período de 24 horas y no se debe superar la dosis máxima diaria de 20 mg de olanzapina (incluyendo todas las formulaciones).

Zyprexa® IM se debe reconstituir siguiendo las instrucciones de la sección Instrucciones de Uso, Manipulación y Eliminación.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

La dosis inicial recomendada en ancianos (≥ 60 años) es de 2,5-5 mg. Según el estado clínico del individuo, se puede administrar una segunda inyección, 2,5-5 mg, dos horas después de la primera. No se deben administrar más de 3 inyecciones en cada periodo de 24 horas, y no se debe superar la dosis máxima diaria de 20 mg de olanzapina (incluyendo todas las formulaciones).

Insuficiencia renal y/o hepática

En estos pacientes debe considerarse una dosis inicial inferior (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh A o B), la dosis inicial debería ser de 5 mg y sólo incrementarse con precaución.

Fumadores

Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina.

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis. En estos pacientes, se debe tener precaución cuando se considere indicado administrar inyecciones adicionales.

Población pediátrica

No hay experiencia en niños. Zyprexa® IM no está recomendado para su uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Nuevas indicaciones:

Adultos

Zyprexa® IM está indicado para el control rápido de la agitación y los comportamientos alterados en pacientes que presentan esquizofrenia o episodio maníaco, cuando no es adecuado el tratamiento oral. Tan pronto como sea posible, se debe interrumpir el tratamiento con Zyprexa® IM, iniciándose el tratamiento con olanzapina por vía oral.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-Cuantitativa. Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

Advertencias y precauciones especiales de uso

No se ha establecido la eficacia de olanzapina intramuscular en pacientes con agitación y comportamientos alterados distintos a la esquizofrenia o al episodio maníaco.

Condiciones médicas inestables

No se debe administrar olanzapina intramuscular (IM) a pacientes con condiciones médicas inestables, como infarto agudo de miocardio, angina

de pecho inestable, hipotensión grave y/o bradicardia, síndrome del seno enfermo o tras una operación de corazón. Si estas condiciones, relativas al historial médico del paciente no se pueden determinar, los riesgos y beneficios de olanzapina IM se deben considerar frente a otros tratamientos alternativos.

Uso concomitante de benzodiazepinas y otros medicamentos

Se debe tener especial cuidado en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con otros medicamentos con propiedades hemodinámicas similares a las de olanzapina intramuscular incluyendo otros antipsicóticos (oral y/o intramuscular) y benzodiazepinas. En muy raras ocasiones (<0,01%) se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina intramuscular con hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria y muerte, particularmente en pacientes que han recibido benzodiazepinas y/u otros antipsicóticos.

No se recomienda la inyección simultánea de olanzapina intramuscular y benzodiazepinas parenterales debido a la posible sedación excesiva, depresión cardiorrespiratoria y en muy raros casos, muerte. Si se considera que el paciente necesita tratamiento con benzodiazepinas parenterales, éstas no se deben administrar hasta al menos una hora después de la administración de olanzapina intramuscular. Si el paciente ha recibido benzodiazepinas parenterales, la administración de olanzapina intramuscular tan solo se debe considerar después de una cuidadosa evaluación del estado clínico y se debe hacer un estrecho seguimiento del paciente para detectar sedación excesiva o depresión cardiorrespiratoria.

Hipotensión

Es muy importante observar estrechamente la aparición de hipotensión, incluyendo hipotensión postural, bradiarritmia y/o hipoventilación en los pacientes en tratamiento con olanzapina intramuscular particularmente en las 4 horas siguientes a la inyección y se debe continuar con un seguimiento estrecho después de este periodo si está clínicamente indicado. Se debe observar regularmente la presión sanguínea, pulso, tasa de respiración y nivel de conciencia y proporcionar un tratamiento adecuado. Si el paciente se encuentra mareado o somnoliento después de la inyección debe permanecer acostado hasta que el examen médico indique que no está sufriendo ningún tipo de hipotensión, incluyendo hipotensión postural, bradiarritmia y/o hipoventilación.

No ha sido evaluada la seguridad y eficacia de olanzapina intramuscular en pacientes con intoxicación etílica, por fármacos o drogas (tanto por fármacos prescritos como por drogas ilícitas).

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

La olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente). La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad >65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3% vs 0,4% respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad (mayor de 75 años) y la demencia de tipo vascular/mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Enfermedad de Parkinson

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se ha notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana

y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo, y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con medicamentos antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatinfosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes

De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal. En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Zyprexa®, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo. Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Zyprexa®, se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

Actividad anticolinérgica

Aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos con olanzapina administrada por vía oral ha mostrado una baja incidencia de efectos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Función hepática

Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las aminotransferasas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones y establecer un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevada, en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática, en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Neutropenia

Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo, en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia, en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por fármacos, en pacientes con depresión medular causada por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad

mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato.

Discontinuación del tratamiento

Se han notificado en raras ocasiones ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

Intervalo QT

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] ≥ 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo

Se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso de manera poco frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$). No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Efectos generales sobre el SNC

Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda prudencia cuando se combine con otros medicamentos de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico in vitro, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Convulsiones

La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan

bajar el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía

En estudios comparativos con olanzapina por vía oral, de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento.

Hipotensión postural

Durante los ensayos clínicos de olanzapina por vía oral, en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Se recomienda medir la presión sanguínea de forma periódica en pacientes mayores de 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco

En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo, el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)

Se ha notificado síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos con la exposición a olanzapina. DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. Este síndrome es a veces fatal. Discontinuar la olanzapina si se sospecha del mismo.

Se debe informar a los pacientes que deben buscar atención médica de inmediato al inicio de cualquier signo o síntoma que pueda estar asociado con el DRESS.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Lactancia

En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

Fertilidad

No se conocen los efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puesto que la olanzapina puede causar somnolencia y mareos, se debe prevenir a los pacientes sobre el uso de maquinaria y vehículos.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Una reacción adversa común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) asociada con el uso de olanzapina intramuscular en ensayos clínicos fue somnolencia.

En notificaciones después de la comercialización, en muy raras ocasiones se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina intramuscular con depresión respiratoria, hipotensión o bradicardia y muerte, principalmente en pacientes que recibieron concomitantemente benzodiazepinas y/u otros medicamentos antipsicóticos o que fueron tratados con dosis de olanzapina que excedieron las dosis diarias recomendadas.

Adultos

Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos, glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia, discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas, exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema. Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo y clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de la glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

Información adicional en poblaciones especiales

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo. Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a enfermedad de Parkinson, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la

sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y de forma más frecuente que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia ($\geq 10\%$) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproex (combinación de ácido valproico y valproato sódico) se produjo un incremento $\geq 7\%$ del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4% de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (hasta 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de $\geq 7\%$ del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9% de los pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se ha estudiado el uso de olanzapina IM en pacientes con intoxicación etílica o por fármacos.

Se debe tener precaución en pacientes que consumen alcohol o que reciben fármacos que pueden inducir hipotensión, bradicardia, depresión del sistema nervioso central o respiratorio.

Posibles interacciones después de una inyección intramuscular

En un estudio de dosis única por vía intramuscular de 5 mg de olanzapina, administrada una hora antes que 2 mg de lorazepam intramuscular (metabolizado por glucuronidación), no se alteró la farmacocinética de ninguno de los dos medicamentos. Sin embargo, la combinación aumentó la somnolencia observada con cada uno de estos medicamentos por separado.

No se recomienda la inyección concomitante de olanzapina con benzodiazepinas parenterales.

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

Ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina.

Inducción del CYP1A2

El tabaco y la carbamacepina pueden inducir el metabolismo de la olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y, en caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de olanzapina.

Inhibición del CYP1A2

Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la C_{max} de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores. El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52 % y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes que se encuentren en tratamiento con fluvoxamina o con cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

Disminución de la biodisponibilidad

El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina.

No se ha observado que la fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o la cimetidina afecten de forma significativa la farmacocinética de la olanzapina.

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos

La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

La olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 in vitro (e.j. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios in vivo donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.

La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

No está recomendado el uso concomitante de olanzapina con medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia.

Intervalo QTc

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

3.1.2.11 HEMOSPEP

Expediente : 20057862
Radicado : 2016176521 / 2017134832
Fecha : 19/09/2017
Interesado : Orphanpharma S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 0,025mg de Desmopresina Acetato

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Control terapéutico del sangrado y profilaxis del sangrado en intervenciones quirúrgicas menores, en pacientes con ligera hemofilia o enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones: Antecedentes positivos de hipersensibilidad al ingrediente activo, enfermedad de von willebrand tipo ii b, trastornos vasculares, nefritis crónica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007632 emitida mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.3.18 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Control terapéutico del sangrado y profilaxis del sangrado en intervenciones quirúrgicas menores, en pacientes con ligera hemofilia o enfermedad de von Willebrand. Tratamiento y prevención del sangrado en pacientes con disfunción plaquetaria congénita o adquirida (uremia, cirrosis, uso de antiagregantes, etc.) y en aquellos tratados con los nuevos anticoagulantes orales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2017, numeral 3.3.18., por cuanto no aporta información clínica adecuada que sustente las nuevas indicaciones. El interesado sustenta su solicitud en tradición de uso, reportes de casos muy heterogéneos y ensayos clínicos no representativos de las indicaciones solicitadas con reducido número de pacientes, algunos de ellos sin grupo control y en la mayoría la variable de desenlace son mediciones paraclínicas, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones.

3.1.2.12 VERSATIS® 5% PARCHES

Expediente : 19982562
Radicado : 2017031255 / 2017119233
Fecha : 22/08/2017
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada parche contiene 0.7g de Lidocaina

Forma farmacéutica: Parche transdérmico medicado

Indicaciones: Tratamiento del dolor neuropático asociado con infección previa de herpes zoster (neuralgia post-herpética).

Tratamiento del dolor neuropático localizado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. El parche está también contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anestésicos locales del tipo de las amidas por ejemplo bupivacaína, etidocaína, mepivacaína y prilocaína. No se debe aplicar el parche a la piel inflamada o con lesión, como por ejemplo en lesiones de herpes zóster activo, dermatitis atópica o en heridas. **Precauciones y advertencias:** "el parche no se debe aplicar a las membranas mucosas. Se deberá evitar el contacto del parche con los ojos. El parche contiene propilenglicol que puede producir irritación cutánea. También contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Se debe utilizar con precaución el parche en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009880 emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.3.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión SmPC v 2.0 de 07/03/2017 basado en CCDS v 4.0
- Información para prescribir versión SmPC v 2.0 de 07/03/2017 basado en CCDS v 4.0

Nuevas indicaciones:

Tratamiento del dolor neuropático localizado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta argumentos satisfactorios respecto al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2017, numeral 3.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acepta los argumentos del interesado y recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- Inserto versión SmPC v 2.0 de 07/03/2017 basado en CCDS v 4.0
- Información para prescribir versión SmPC v 2.0 de 07/03/2017 basado en CCDS v 4.0

Nuevas indicaciones:

Tratamiento del dolor neuropático localizado.

3.1.2.13. BLEOMICINA POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION VIAL POR 15UI

Expediente : 20010927
Radicado : 2016164510 / 2017113759
Fecha : 10/08/2017
Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada vial contiene 15UI de Bleomicina sulfato equivalente a bleomicina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a una solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas carcinoma testicular y linfomas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la bleomicina, embarazo, grupos étnicos menores hasta cuando se demuestre su inocuidad. Reacciones de tipo anafiláctico concomitantes. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas, renales y pulmonares. Uso concomitante con otros antineoplásicos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005928, emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas carcinoma testicular y linfomas, uso pediátrico en las indicaciones oncológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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

3.1.2.14. METREXATO®(METOTREXATO SODICO 2,5 MG)

Expediente : 20109362
Radicado : 2016185060 / 2017086232
Fecha : 20/06/2017
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Metotrexato Sódico equivalente a metotrexato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfoma y psoriasis. Artritis psoriática, y alternativo en artritis reumatoidea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático y/o renal, discrasias sanguíneas preexistentes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia.

Adicionalmente presenta alcance adjuntando literatura médica.

Nuevas indicaciones:

- Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, Linfoma y psoriasis. Artritis Psoriática, antiinmunopatías tales como artritis reumatoidea.
- Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodking

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.

3.1.2.15. BLEOMICINA 15 UI

Expediente : 20092577
Radicado : 2016185070 / 2017086231
Fecha : 20/06/2017
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada ampolla contiene 15UI de Bleomicina (Sulfato)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular y linfomas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, grupos etareos menores hasta que se demuestre su inocuidad. Reacciones de tipo anafiláctico concomitante. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas, renales y pulmonares. Uso concomitante con otros antineoplásicos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia.

Adicionalmente allega alcance con el fin de allegar literatura médica del uso efectivo de la Bleomicina en los protocolos quimioterapéuticos para tratar el linfoma hodking en adultos como en pediatría.

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular y linfomas. Uso pediátrico en las indicaciones oncológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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.

3.1.2.16 MUSCORIL 8 MG CAPSULAS

Expediente : 19989582
Radicado : 2016009417 / 2016167783
Fecha : 23/11/2016
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula dura contiene 8mg de Tiocolchicósido

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Relajante muscular de acción central

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al tiocolchicósido o a cualquiera de los excipientes de la formulación. Embarazo, lactancia, no debe emplearse en menores de 18 años. Puede producir reacciones de fotosensibilidad, por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Reducir la dosis en caso de diarrea.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009020 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto de Muscoril® versión CCDS V4 – LRC 10 Diciembre 2013. Revisión diciembre 2015

Nuevas indicaciones:

Relajante muscular de acción central usado en el tratamiento adyuvante de contracturas musculares dolorosas en patología vertebral aguda en adultos y adolescentes a partir de los 16 años.

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.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1 HEMLIBRA®

Expediente : 20135003
Radicado : 2017147527
Fecha : 11/10/2017
Interesado : Productos Roche S.A
Fabricante : Chugai Pharma Manufacturing Co

Composición:
Cada mL contiene 150mg de Emicizumab
Cada mL contiene 30mg de Emicizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Hemlibra® está indicado como profilaxis sistemática para prevenir las hemorragias o reducir la frecuencia de las mismas en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII. Hemlibra® puede usarse en todos los grupos de edad

Contraindicaciones: Hemlibra® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al emicizumab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que registren el número de lote del producto cuando Hemlibra se administre fuera de un centro de atención sanitaria.

Microangiopatía trombótica asociada a Hemlibra y al CCPa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra, se notificaron casos de microangiopatía trombótica cuando se administraron múltiples

dosis de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) (v. Reacciones adversas, Ensayos clínicos). El tratamiento de los eventos de microangiopatía trombótica incluyó el tratamiento sintomático, con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Se observaron signos de resolución de la microangiopatía trombótica en un plazo de una semana tras suspender el CCPa. Esta rápida resolución clínica difiere del curso clínico habitual observado en las microangiopatías trombóticas clásicas, como la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico atípico.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra para detectar el desarrollo de microangiopatía trombótica cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra si aparecen síntomas clínicos o signos analíticos compatibles con una microangiopatía trombótica e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra después de que se haya resuelto la microangiopatía trombótica. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, véanse más adelante las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Tromboembolia asociada a Hemlibra y al CCPa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra, se notificaron casos de eventos trombóticos cuando se administraron múltiples dosis de CCPa. Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, el cual habitualmente requieren los eventos trombóticos. Se observaron signos de mejoría o de resolución poco después de suspender la administración del CCPa.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra para detectar el desarrollo de tromboembolia cuando se administra CCPa. El médico debe suspender de inmediato la administración del CCPa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra si aparecen síntomas clínicos, signos en las pruebas de diagnóstico por imágenes o signos analíticos compatibles con eventos trombóticos e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra después de que se hayan resuelto los eventos trombóticos. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, véanse a continuación las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Orientación sobre el uso de coagulantes antiinhibidores en pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra.

El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.

Los médicos deben comunicar a todos los pacientes o cuidadores la dosis exacta y la pauta de administración de los coagulantes antiinhibidores, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con Hemlibra.

Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de los pacientes. Así pues, es posible que la dosis del coagulante antiinhibidor necesaria sea menor que la utilizada cuando no se administra concomitantemente profilaxis con Hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con coagulantes antiinhibidores dependerán de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente. Se evitará utilizar el CCPa a no ser que no se cuente con otras opciones o alternativas terapéuticas. Si el CCPa está indicado en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, la dosis inicial no debe exceder las 50 U/kg. Si la hemorragia no se controla con una dosis inicial de CCPa de hasta 50 U/kg, deben administrarse dosis adicionales de CCPa bajo orientación o supervisión médica, y la dosis total de CCPa no debe exceder las 100 U/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El médico que trate al paciente debe sopesar cuidadosamente el riesgo de microangiopatía trombótica y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia cuando considere la posibilidad de administrar tratamiento con CCPa más allá de las 100 U/kg iniciales en las primeras 24 horas.

En ensayos clínicos, no se ha observado ningún caso de microangiopatía trombótica o de eventos trombóticos en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra al usar solamente el factor VII activado humano recombinante (rFVIIa).

Se debe seguir la orientación posológica del coagulante antiinhibidor durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con Hemlibra.

Interferencia en las pruebas de coagulación

Hemlibra afecta al análisis del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y a todos los análisis basados en el TTPa, como el ensayo de una etapa de la actividad del factor VIII. Así pues, los resultados de las pruebas de coagulación basadas en el TTPa en pacientes que hayan recibido profilaxis con Hemlibra no deben usarse para vigilar la actividad de Hemlibra, para determinar la dosis en caso de reposición de factores o de anticoagulación, ni para determinar los títulos

de inhibidores del factor VIII. En la tabla 1 se presentan las pruebas analíticas no afectadas por Hemlibra.

Tabla 1 Resultados de las pruebas de coagulación afectados y no afectados por Hemlibra

Resultados afectados por Hemlibra	Resultados no afectados por Hemlibra
Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) Tiempo de coagulación activado Pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el TTPa Resistencia a la proteína C activada basada en el TTPa Pruebas de Bethesda (coagulativas) de los títulos de inhibidores del FVIII	Tiempo de trombina Pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de protrombina Pruebas cromogénicas de un solo factor aparte del factor VIII* Inmunoanálisis (p. ej.: enzimoimmunoanálisis de adsorción, métodos turbidométricos) Pruebas de Bethesda (cromogénicas con proteínas bovinas) de los títulos de inhibidores del FVIII Pruebas genéticas de factores de la coagulación
* Pueden consultarse cuestiones importantes sobre las pruebas cromogénicas de la actividad del FVIII en el apartado de <i>Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción</i> .	

Abuso y dependencia del fármaco

Hemlibra no se asocia a la posibilidad de abuso y dependencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia de que el tratamiento con Hemlibra provoque un aumento de reacciones adversas que puedan afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Las siguientes reacciones adversas (RA) se basan en datos agrupados de dos ensayos clínicos de fase III (estudios BH29884 y BH29992) y de un ensayo clínico de fase I-II (estudio ACE002JP), en los que un total de 141 varones con hemofilia A recibieron al menos una dosis de Hemlibra como profilaxis sistemática. Ochenta y seis pacientes (61 %) eran adultos, 36 (26 %) eran adolescentes (de ≥ 12 a < 18 años) y 19 (13 %) eran niños (de ≥ 2 a < 12 años). Siete de los 141 pacientes (5 %) incluidos en la población de análisis de la seguridad eran pacientes sin inhibidores del FVIII del ensayo clínico de fase I-II. La mediana de la duración de la exposición del conjunto de los estudios fue de 20,9 semanas (intervalo: 3-177,2 semanas).

En total, 3 pacientes (2,1 %) de los ensayos clínicos que recibieron profilaxis con Hemlibra abandonaron el tratamiento debido a RA, que fueron las siguientes: microangiopatía trombótica, necrosis cutánea y tromboflebitis superficial, y reacción en el lugar de la inyección.

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos en pacientes que recibieron Hemlibra se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (tabla 2). Las correspondientes categorías de frecuencia de cada reacción adversa se basan en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas de los ensayos clínicos con Hemlibra agrupados

Clase de órgano, aparato o sistema	Número de pacientes (n = 141)	Porcentaje de pacientes	Categoría de frecuencia
RA (término preferido, MedDRA)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en el lugar de la inyección	26	18 %	Muy frecuente
Pirexia	8	6 %	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			

Cefalea	17	12 %	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	9	6 %	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	8	6 %	Frecuente
Mialgia	7	5 %	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Microangiopatía trombótica	2	1 %	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Trombosis del seno cavernoso	1	<1 %	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Necrosis cutánea	1	<1 %	Poco frecuente
Trastornos vasculares			
Tromboflebitis superficial	1	<1 %	Poco frecuente

Descripción de determinadas reacciones adversas

Las reacciones adversas más graves notificadas en los ensayos clínicos con Hemlibra fueron la microangiopatía trombótica y los eventos trombóticos, incluidas la trombosis del seno cavernoso y la trombosis venosa superficial concomitante con necrosis cutánea

Microangiopatía trombótica

Se notificaron eventos de microangiopatía trombótica en el 1,4 % de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se indicó que ambos pacientes habían recibido múltiples dosis de CCPa mientras recibían profilaxis con Hemlibra y antes de presentar los eventos de microangiopatía trombótica (trombocitopenia, anemia

hemolítica microangiopática y lesión renal aguda, sin deficiencias graves de la actividad de ADAMTS13 [una desintegrina y metaloproteasa con motivo trombospodina tipo1, 13]).

A uno de los pacientes se le diagnosticó una microangiopatía trombótica después de haber recibido 2 dosis de CCPa (94 U/kg cada una), seguidas por 2 dosis de rFVIIa (85 µg/kg cada una), así como 2 dosis adicionales de CCPa (94 U/kg cada una), en un lapso de 52 horas. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. El paciente se sometió a plasmaféresis y hemodiálisis, para la que se administraron varias dosis periprocedimentales de rFVIIa.

Al segundo paciente se le diagnosticó una microangiopatía trombótica tras haber recibido 5 dosis de CCPa (74 U/kg cada una) en un lapso de 49 horas. Se suspendió la administración de Hemlibra, no se administró más CCPa y se administró al paciente tratamiento sintomático.

En los dos casos, la microangiopatía trombótica se resolvió tras suspender la administración del CCPa. Ambos pacientes se recuperaron totalmente de la microangiopatía trombótica en un plazo de 3 semanas, y uno de ellos reanudó el tratamiento con Hemlibra tras la resolución de la microangiopatía trombótica, sin recidiva.

Eventos trombóticos

Se notificaron eventos trombóticos en el 1,4 % de los pacientes (2/141) de los ensayos clínicos. Se indicó que ambos pacientes habían recibido múltiples dosis de CCPa mientras recibían profilaxis con Hemlibra y antes de presentar los eventos trombóticos.

Un paciente presentó una trombosis del seno cavernoso tras haber recibido 8 dosis de CCPa, de 83 U/kg a 104 U/kg cada una, en un lapso de 70,5 horas, incluidos 2 días en los que recibió un total de 258 y 276 U/kg cada 24 horas. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. El evento se resolvió en 18 días sin anticoagulación, y se reanudó la administración de Hemlibra.

Al otro paciente se le diagnosticó una necrosis cutánea y una tromboflebitis superficial concomitante después de haber recibido 2 dosis de CCPa (101 U/kg cada una) con 24 horas de diferencia. Se suspendió la administración de Hemlibra y no se administró más CCPa. Los eventos de necrosis cutánea y tromboflebitis superficial se resolvieron con tratamiento sintomático y sin anticoagulación.

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección se notificaron muy frecuentemente en los ensayos clínicos. Todas las reacciones en el lugar de la inyección observadas en los ensayos clínicos de Hemlibra se registraron como no graves y generalmente de intensidad leve a moderada. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas de reacciones en el lugar de la inyección notificados más frecuentemente fueron el eritema en el lugar de la inyección (7,8 %), el prurito en el lugar de la inyección (6,4 %) y el dolor en el lugar de la inyección (5 %).

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas adecuados o bien controlados con Hemlibra.

La experiencia clínica sugiere que existe una interacción farmacológica entre Hemlibra y el CCPa (v. Advertencias y precauciones, Reacciones adversas - Ensayos clínicos).

Tomando como base experimentos preclínicos, existe la posibilidad de hipercoagulabilidad al administrar el rFVIIa o el FVIII con Hemlibra, aunque no se conoce la trascendencia clínica de estos datos.

Efecto de Hemlibra en las pruebas de coagulación

Hemlibra reemplaza la actividad de cofactor del FVIII activado (FVIIIa) en el complejo tenasa. Las pruebas de coagulación basadas en la vía intrínseca de la coagulación (por ejemplo: TTPa) miden el tiempo de coagulación total, incluido el tiempo necesario para la activación del FVIII por la trombina para dar lugar al FVIIIa. Con estas pruebas basadas en la vía intrínseca, los tiempos de coagulación resultantes serán demasiado reducidos al administrar Hemlibra, que no requiere la activación por la trombina. El tiempo de la vía intrínseca de la coagulación excesivamente reducido alterará entonces todos los análisis de un solo factor basados en el TTPa, como el análisis de la actividad del FVIII de una etapa (v. Advertencias y precauciones, tabla 1). Sin embargo, los análisis de un solo factor que utilizan métodos cromogénicos o inmunológicos no se ven afectados por Hemlibra y pueden usarse para controlar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento, con consideraciones específicas para los ensayos cromogénicos de la actividad del FVIII, tal como se describen a continuación.

Las pruebas cromogénicas de la actividad del factor VIII pueden incluir proteínas de coagulación humanas o bovinas. Los ensayos que contienen factores de coagulación humanos son sensibles a Hemlibra, pero puede sobreestimar el potencial hemostático clínico de Hemlibra. Por el contrario, los ensayos que contienen factores de coagulación bovinos no son sensibles a Hemlibra (no miden su actividad) y pueden usarse para controlar la actividad del factor VIII endógeno o infundido o para medir los inhibidores del FVIII.

Hemlibra sigue siendo activo en presencia de inhibidores del factor VIII y por tanto producirá un resultado falso negativo en los ensayos coagulativos de Bethesda de la inhibición funcional del factor VIII. En su lugar puede usarse un ensayo cromogénico de Bethesda utilizando una prueba cromogénica del factor VIII con proteína bovina que no sea sensible a Hemlibra.

Debido a la prolongada vida media de Hemlibra, estos efectos en los ensayos de la coagulación pueden persistir durante un periodo de hasta 6 meses después de administrar la última dosis.

Vía de administración: Inyección subcutánea (S.C.)

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia o de los trastornos hemorrágicos.

El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.

Dosis recomendada (todos los pacientes)

La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguida por una dosis de 1,5 mg/kg una vez por semana, administradas mediante inyección s.c.

Método de administración

Hemlibra está indicada para uso s.c. exclusivamente. Hemlibra debe administrarse usando una técnica aséptica adecuada.

La inyección solo debe aplicarse en los lugares recomendados: el abdomen, la parte superior externa de los brazos y los muslos. No se dispone de datos sobre la inyección en otros lugares del cuerpo.

La administración de la inyección s.c. de Hemlibra en la parte superior externa del brazo debe realizarla un cuidador o un profesional sanitario.

Alternar el lugar donde se aplican las inyecciones puede ayudar a prevenir o reducir las reacciones en dichos lugares. La inyección s.c. de Hemlibra no debe aplicarse en zonas donde la piel esté enrojecida, presente hematomas, sea dolorosa a la palpación, esté dura o donde haya lunares o cicatrices.

Durante el tratamiento con Hemlibra, la administración s.c. de otros medicamentos se hará, preferentemente, en otras localizaciones anatómicas.

Administración por el paciente o el cuidador

Hemlibra se ha concebido para usarse bajo la orientación de un profesional sanitario. Tras recibir la capacitación apropiada sobre la técnica de la inyección s.c., el paciente o el cuidador puede administrar Hemlibra, si el médico considera que es apropiado.

El médico y el cuidador deben determinar si es adecuado que un niño se inyecte Hemlibra. No obstante, no se recomienda la autoadministración en los niños menores de 7 años.

Duración del tratamiento

Hemlibra se ha concebido para el tratamiento profiláctico prolongado.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

No se recomienda ajustar la dosis de Hemlibra.

Dosis diferidas u omitidas

Si el paciente omite alguna inyección s.c. semanal programada de Hemlibra, se le debe indicar que reciba la dosis omitida en cuanto sea posible, antes del día de la siguiente dosis programada. Posteriormente, el paciente debe recibir la siguiente dosis el día habitual de administración programado. El paciente no debe recibir una dosis doble para compensar una dosis omitida.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes pediátricos. Los datos disponibles se presentan en los apartados *Ensayos clínicos/Eficacia* y *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

Uso en geriatría

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: No informa

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
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002 Inserto versión CDS 1.0 de Mayo de 2017
- Información para prescribir versión CDS 1.0 de Mayo de 2017

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 aclarar la no utilización de un comparador activo teniendo en cuenta que existen alternativas disponibles para la indicación solicitada. Así mismo, el interesado debe aclarar la información de seguridad en cuanto a posibles eventos adversos no notificados.

En cuanto al Plan de Gestión del Riesgo el interesado debe adjuntar la tarjeta propuesta para educación y la guía para profesionales de salud. Así mismo, el interesado debe allegar programa de farmacovigilancia activa de seguimiento a pacientes para monitorización de eventos.

En cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

Certificados de Buenas Prácticas de Manufactura
Control de Materiales
Control de Pasos Críticos e Intermedios
Validación del Proceso y/o Evaluación
Sistemas de Envase cierre
Estudios de Estabilidad del Principio Activo:
Atributos Microbiológicos
Estudios de Estabilidad del Producto Terminado:
Validación de la Cadena de Frío
Descripción de Instalaciones y Equipos
Material de Artes y Empaque

3.2.1.2 ENDARI

Expediente : 20135030
Radicado : 2017147937
Fecha : 12/10/2017
Interesado : MPR Moreno Advisors S.A.S.
Fabricante : Emmaus Medica, INC

Composición: Cada 100g contienen 100g L-Glutamina

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Indicaciones:

Reducir las complicaciones agudas de la anemia falciforme en adultos y niños en pacientes de 5 años de edad o mayores

Contraindicaciones:

No existen datos

Precauciones y advertencias:

No existen datos

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia > 10%) son estreñimiento, náusea, dolor de cabeza, dolor abdominal, tos, dolor en las extremidades, dolor en la espalda y dolor en el pecho.

Interacciones:

No existen datos

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Peso en Kilogramos (Kg)	Peso en Libras (lb)	Por dosis en gramos (g)	Por día en gramos (g)	Paquetes por dosis	Paquetes por día
Menos de 30	Menos de 66	5	10	1	2
Entre 30 a 65	Entre 66 a 143	10	20	2	4
Mayor a 65	Mayor a 143	15	30	3	6

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Estados Unidos

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
- inclusión en el listado de vitales no disponibles
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017147937

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 aclarar el diseño del estudio respecto al grupo control y adicionalmente debe explicar el número de eventos adversos mayores presentados en el grupo tratamiento.

Así mismo, el interesado debe aclarar el método de obtención y producción del producto de la referencia.

3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1 AVEGRA®

Expediente : 20119562
Radicado : 2016170742 / 2017132798 / 2017142657
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada Vial por 4mL contiene 100mg de Bevacizumab
Cada Vial por 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para infusión

Indicaciones: Avegra® está indicado en adultos para el tratamiento de:

Carcinoma de colon o recto

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

Cáncer de mama

Avegra® en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para información adicional sobre el estatus con relación al receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 humano (HER2)

Avegra® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considera apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia incluidos taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes que contienen taxanos y antraciclinas como tratamiento adyuvante dentro de los últimos 12 meses deben excluirse del tratamiento con Avegra en combinación con capecitabina. Para información adicional sobre el estatus con relación al HER2.

Cáncer de pulmón no microcítico de histología predominantemente diferente a células escamosas

Avegra® añadido a la quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no

microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable de histología predominantemente diferente a células escamosas.

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Cáncer de células renales

Avegra® en combinación con el interferón alfa-2a está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales metastásico y/o avanzado.

Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Avegra®, en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo avanzado (estadios IIIB, IIIC y IV según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)).

Avegra®, en combinación con carboplatino y gemcitabina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con primera recurrencia de cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo sensible al platino que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Avegra® en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo recurrente resistente al platino que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Glioblastoma Avegra® está indicado para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos posterior a terapia previa. La eficacia de bevacizumab en el tratamiento del glioblastoma se basa en la mejora de la tasa de respuesta objetiva. No existen datos que demuestren mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o aumento de la supervivencia con bevacizumab.

Carcinoma de cuello uterino

Avegra®, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no pueden recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de adultos con carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquier otro componente del producto.
- Hipersensibilidad a las Células de Ovario de Hamster Chino (CHO) productoras u otro recombinante humano o anticuerpos humanizados.
- Embarazo

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones de uso especiales

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse (o indicarse) claramente en la historia clínica el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar perforaciones gastrointestinales y perforaciones en la vesícula biliar cuando reciben tratamiento con bevacizumab. El proceso inflamatorio intrabdominal puede ser un factor de riesgo de perforaciones gastrointestinales en los pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, por lo tanto, se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo de perforación GI en los pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico y todos los pacientes con perforaciones GI presentaban antecedentes de radiación previa. La terapia debe suspenderse de forma permanente en los pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente, o metastásico se encuentran en mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de fístulas GI-vaginales y todos los pacientes con fístulas GI-vaginales presentaban antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en el campo de la radiación previa es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no GI

Los pacientes tratados con bevacizumab podrían estar en mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se debe suspender Avegra de forma permanente en pacientes con fístulas traqueoesofágicas (TE) o cualquier fístula Grado 4.

La información disponible sobre el uso continuo de bevacizumab en pacientes con otras fístulas es limitada.

En los casos de fístulas internas que aparecen en lugares diferentes al tracto gastrointestinal debe considerarse la suspensión de Avegra.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar de forma adversa el proceso de cicatrización de heridas. Se han reportado complicaciones serias de cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. No debe iniciarse la terapia durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En los pacientes que experimenten complicaciones de cicatrización de heridas durante la terapia, deberá interrumpirse el tratamiento hasta que la herida haya cicatrizado completamente. La terapia debe interrumpirse cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha reportado raramente fascitis necrotizante, incluso casos fatales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta condición usualmente es secundaria a las complicaciones de cicatrización de heridas, las perforaciones gastrointestinales o la formación de fístulas.

En el estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias en la cicatrización de heridas (dehiscencia de la herida de la craniotomía y fuga de líquido cefalorraquídeo) fue del 3,6% en los pacientes tratados con bevacizumab en un solo agente y del 1,3% en los pacientes tratados con Bevacizumab más irinotecan.

El tratamiento con Avegra® debe interrumpirse en los pacientes que desarrollan fascitis necrotizante, y debe iniciarse el tratamiento apropiado de inmediato.

Hipertensión

Se observó mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con

Avegra. No existe información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al momento de inicio de la terapia. Generalmente se recomienda supervisar la tensión arterial durante la terapia.

En la mayoría de los casos la hipertensión se controló adecuadamente utilizando un tratamiento antihipertensivo estándar apropiado para la situación del paciente afectado. No se recomienda el uso de diuréticos para manejar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Avegra debe suspenderse permanentemente si la hipertensión medicamentosa significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Existen reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el SEPR, un trastorno neurológico raro que puede manifestarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: crisis epilépticas, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente imágenes de resonancia magnética (IRM). En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos que incluya control de la hipertensión junto con la suspensión de Avegra. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia de bevacizumab en pacientes que experimentaron previamente el SEPR.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden estar en mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que todos los grados de proteinuria pueden estar relacionados con la dosis. Se recomienda monitorear la proteinuria mediante análisis de orina con tiras reactivas antes y durante la terapia. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab. La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

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

Tromboembolismo venoso

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

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

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab se encuentran en mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Avegra debe suspenderse permanentemente en pacientes que experimenten hemorragia Grado 3 o 4 durante la terapia con Avegra.

Los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) no tratada se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, con base en los procedimientos de imágenes diagnósticas o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en dichos pacientes no se ha evaluado de forma prospectiva en ensayos clínicos aleatorizados. Debe monitorearse a los pacientes en busca de signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y el tratamiento con Avegra debe suspenderse en los casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita o coagulopatía adquirida, o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes se excluyeron 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 estaban recibiendo la terapia no parecen presentar aumento en la tasa de hemorragia Grado 3 o superior cuando se tratan con una dosis completa de warfarina y bevacizumab concomitantemente.

Hemorragia/hemoptisis pulmonar

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden estar en riesgo de hemorragia/hemoptisis pulmonar seria, y en algunos casos fatal. Los pacientes con hemorragia/hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre) no deben recibir tratamiento con Avegra.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se reportaron reacciones consistentes con ICC. Los hallazgos variaron entre disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo e ICC sintomática que requirieron tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución durante el tratamiento con Avegra en pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas tales como enfermedad de las arterias coronarias preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva.

La mayoría de pacientes que experimentaron ICC habían tenido cáncer de mama metastásico y habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, habían sido sometidos previamente a radioterapia para la pared torácica izquierda o presentaban otros factores de riesgo para ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no las habían recibido antes, no se observó aumento en la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con el tratamiento únicamente con antraciclinas. Las reacciones Grado 3 o más de ICC fueron un poco más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Esto es consistente con los resultados de pacientes de otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento simultáneo con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3)

Neutropenia e infecciones

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), en pacientes tratados con algún régimen de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento de CPNM, CMM, y en combinación con paclitaxel y topotecán en el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones a la perfusión o de hipersensibilidad. Se recomienda supervisión estricta del paciente durante y después de la administración de Avegra, como se espera para cualquier perfusión de anticuerpos monoclonales humanizados terapéuticos. Si se produce una reacción, se debe suspender la perfusión y administrar terapias médicas apropiadas. No se justifica la premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (OM)

Se han reportado casos de OM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab que en su mayoría habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, y para quienes la OM es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando se administre bevacizumab y bifosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.

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

Uso intravítreo

Avegra no está formulado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han reportado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares serias después del uso intravítreo no aprobado de bevacizumab extraído de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyen endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana y hemorragia

conjuntival. Algunas de estas reacciones han resultado en diferentes grados de pérdida de la visión, incluida ceguera permanente.

Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se ha demostrado reducción de la concentración del VEGF circulante después de la terapia anti-VEGF intravítrea. Se han reportado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar la fertilidad femenina. Por lo tanto, deben discutirse estrategias de preservación de la fertilidad con las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Avegra

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab se basa en los datos de más de 5.200 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados predominantemente con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más serias fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluida hemorragia/hemoptisis pulmonar que es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia entre los ensayos clínicos en pacientes que recibieron bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la ocurrencia de hipertensión y proteinuria con la terapia basada en bevacizumab sea dependiente de la dosis.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia menor a 1% en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, de hasta 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovarios que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta 2,7% (incluidas fístulas y abscesos gastrointestinales) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se reportaron perforaciones GI (todos los

grados) en 3,2% de los pacientes, todos ellos con antecedentes de radiación de cuello uterino previa.

El tipo y la severidad de estos eventos varió, desde el aire libre observado en la radiografía simple de abdomen, lo cual se resolvió sin tratamiento, hasta perforaciones intestinales con absceso abdominal y un desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlceras gástricas, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada con quimioterapia.

Se reportó desenlace fatal en aproximadamente un tercio de los casos serios de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre 0,2%-1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos de bevacizumab se reportaron fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovarios, pero también se reportaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y 0,9% en los pacientes de control, todos ellos con antecedentes de radiación de cuello uterino previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en los pacientes con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió quimioterapia sola fueron 1,1% vs. 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica así como ostomías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos serios de fístulas incluyendo reacciones que conllevan a la muerte.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-240), 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes de control reportaron fístulas no gastrointestinales-vaginales, vesicales, o en el aparato genital femenino.

Se observaron reportes poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas en áreas del cuerpo diferentes al tracto gastrointestinal (por ejemplo, fístulas broncopleurales y biliares) en diferentes indicaciones. También se reportaron fístulas en la experiencia poscomercialización.

Se reportaron reacciones en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento que variaron entre una semana y más de 1 año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, la mayoría de las reacciones ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de la terapia.

Cicatrización

Debido a que bevacizumab puede afectar de forma adversa la cicatrización, los pacientes que se sometieron a cirugía mayor dentro de los últimos 28 días se excluyeron de los ensayos fase III.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, no se observó aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones de cicatrización de las heridas en los pacientes sometidos a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab. Se observó aumento en la incidencia de hemorragia postoperatoria o complicaciones de cicatrización que ocurrieron dentro de los 60 días después de la cirugía mayor cuando el paciente recibió tratamiento con bevacizumab en el momento de la cirugía. La incidencia varió entre 10% (4/40) y 20% (3/15).

Se han reportado complicaciones serias de cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, de las cuales algunas tuvieron un desenlace fatal. En los ensayos de cáncer de mama metastásico y localmente recurrente, se observaron complicaciones de cicatrización grado 3-5 en hasta 1,1% de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con hasta 0,9% de los pacientes de los grupos de control (NCI-CTCAE v.3).

En los ensayos clínicos de cáncer de ovarios, se observaron complicaciones de cicatrización de las heridas grado 3-5 en hasta 1,2% de los pacientes del grupo de bevacizumab versus 0,1% en el grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

Se observó aumento en la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta 42,1% en los pacientes tratados con bevacizumab en los ensayos clínicos en comparación con hasta 14% en aquellos tratados con el comparador. La hipertensión grado 3 y 4 (que requiere medicamentos antihipertensivos orales) en

los pacientes que recibieron bevacizumab osciló entre 0,4% y 17,9%. Ocurrió hipertensión grado 4 (crisis hipertensiva) en 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con 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 los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Raramente conllevó a la suspensión del tratamiento con bevacizumab o a hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, de los cuales algunos fueron fatales.

El riesgo de hipertensión asociada con bevacizumab no se correlacionó con las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Existen reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el SEPR, un trastorno neurológico raro. El cuadro clínico puede incluir convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. A menudo, el cuadro clínico del SEPR no es específico, y por lo tanto el diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente IRM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda la rápida detección de síntomas con tratamiento oportuno de síntomas específicos que incluya control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión severa no controlada), además de la suspensión de la terapia con bevacizumab. Los síntomas usualmente se resuelven o mejoran dentro de pocos días después de la suspensión del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con bevacizumab en pacientes que experimentaron previamente el SEPR.

Entre los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tenían confirmación radiológica mediante IRM

Proteinuria

En los ensayos clínicos se reportó proteinuria dentro de un intervalo de 0,7% a 38% de los pacientes que recibieron bevacizumab.

La severidad de la proteinuria varió entre proteinuria mínima, clínicamente asintomática, transitoria y síndrome nefrótico, la gran mayoría como proteinuria grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria grado 3 en hasta 8,1% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas para proteinuria antes de iniciar la terapia con Avegra. En la mayoría de ensayos clínicos los niveles de proteína en la orina ≥ 2 g/24 horas conllevaron a la interrupción de bevacizumab hasta que los niveles se recuperaran a < 2 g/24 horas.

Hemorragia

En los ensayos clínicos para todas las indicaciones la incidencia global de las reacciones hemorrágicas grado 3-5 según NCI-CTCAE v.3 osciló entre 0,4% y 6,9% en los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con 4,5% de los pacientes en el grupo de control con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-0240), se reportaron reacciones hemorrágicas grado 3-5 en hasta 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas que se observaron en los ensayos clínicos fueron predominantemente hemorragia asociada al tumor y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se ha observado hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva principalmente en los ensayos en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, terapia con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, tumor de ubicación central y cavitación de tumores antes o durante la terapia. Las únicas variables que demostraron correlaciones estadísticamente significativas con la hemorragia fueron la terapia con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM de histología de células escamosas confirmada o de tipo de células mixtas con histología predominante de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III subsecuentes, mientras que se incluyeron pacientes con histología del tumor desconocida.

En los pacientes con CPNM excluyendo la histología escamosa predominante, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta 9%

cuando recibieron tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en comparación con 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se observaron reacciones grado 3-5 en hasta 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). La hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva puede ocurrir repentinamente y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares serias resultan en un desenlace fatal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragias rectales y melena, en pacientes con cáncer colorrectal, y se han evaluado como hemorragias asociadas al tumor.

También se ha observado raramente hemorragia asociada al tumor en otros tipos y ubicaciones de tumor, incluso casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC

La incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis en el SNC no tratada que recibieron bevacizumab no se ha evaluado de forma prospectiva en ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de datos provenientes de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con diferentes tipos de tumor, 3 pacientes de los 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia en el SNC (todas grado 4) cuando recibieron tratamiento con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de los 96 pacientes (1%) que no se expusieron a bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebral tratada (que incluyó aproximadamente 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia en el SNC grado 2 en los 83 participantes tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis de seguridad provisional (NCI-CTCAE v.3).

En los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. La más frecuente fue epistaxis grado 1 NCI-CTCAE v.3 que duró menos de 5 minutos, se resolvió sin intervención médica y no requirió cambios en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

También se presentaron reacciones menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras áreas, como hemorragia gingival o vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: se observó aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las

indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales osciló entre 3,8% en los grupos de bevacizumab y hasta 1,7% en los grupos de quimioterapia de control. Se reportó desenlace fatal en 0,8% de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con 0,5% en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluidos ataques sistémicos transitorios) en hasta 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en 11% (11/100) de los pacientes en comparación con 5,8% (6/104) en el grupo de control con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso: la incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron quimioterapia de control sola. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas venosas osciló entre 2,8% y 17,3% en los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con 3,2% y 15,6% en los grupos de control.

Se reportaron reacciones tromboembólicas venosas grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con hasta 4,9% de los pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluido el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-0240), se reportaron eventos

tromboembólicos venosos grado 3-5 en hasta 15,6% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino, en comparación con hasta 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que hayan experimentado una reacción tromboembólica venosa pueden estar en mayor riesgo de recurrencia si reciben bevacizumab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta el momento, pero ocurrió predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) realizados en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o más en hasta 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta 0,9% en los grupos de control. Para los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron antraciclinas concomitantemente con bevacizumab, las incidencias de ICC grado 3 o más para los grupos de bevacizumab y de control respectivos fueron similares a las de otros estudios realizados en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el estudio AVF3694g las incidencias de ICC de todos los grados fueron similares entre los grupos de antraciclina + bevacizumab (6,2%) y antraciclina + placebo (6,0%).

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos de CMM demostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después de una terapia médica apropiada.

En la mayoría de los ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyó a los pacientes con ICC preexistente clase II-IV según la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no existe información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a las antraciclinas y/o la radiación previa para la pared torácica podrían ser factores de riesgo para desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó el régimen rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el régimen R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC estuvo, en ambos grupos, por encima de la incidencia

observada previamente para la terapia con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que debe considerarse observación clínica estricta con evaluaciones cardíacas apropiadas para los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m² cuando se combinan con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y anafilactoides con mayor frecuencia en pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron solo quimioterapia. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-0240), se reportaron infecciones grado 3-5 en hasta 24% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán, en comparación con hasta 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En NSABP C-08, un ensayo fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea con duración de 3 meses o más, nivel de la hormona foliculoestimulante (HF) ≥ 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β -GCH en suero negativa, en 295 mujeres premenopáusicas. Se reportaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en 2,6% de los pacientes del grupo con mFOLFOX-6 en comparación con 39% en el grupo con mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, 86,2% de estas mujeres evaluables recuperó la función ovárica. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anomalías en los exámenes de laboratorio

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

En todos los ensayos clínicos, ocurrieron las siguientes anomalías en los exámenes de laboratorio grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos 2% en comparación con los

grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento del índice internacional normalizado (IIN).

Los ensayos clínicos demostraron que los aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces el nivel basal), con y sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no estuvo asociado con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores

En los ensayos clínicos aleatorizados, los pacientes mayores de 65 años de edad se asociaron con mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM). Otras reacciones observadas con mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia de todos los grados, diarrea, náusea, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de 65 años o menos cuando recibieron tratamiento con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado 3 o más fue dos veces mayor en los pacientes mayores de 65 años que en el grupo de edad más joven (<65 años). En un estudio de pacientes con cáncer de ovarios recurrente resistente al platino, también se reportó alopecia, inflamación de la mucosa, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y ocurrieron a una tasa al menos 5% mayor en el grupo de quimioterapia + bevacizumab (Q + BV) para los pacientes tratados con bevacizumab de 65 años o más en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab menores de 65 años.

No se observó aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes adultos mayores (> 65 años) que recibieron bevacizumab en comparación con los pacientes de 65 años o menos tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad de bevacizumab en niños y adolescentes. El uso de Avegra en pacientes menores de 18 años de edad no está aprobado. En los reportes de la literatura publicada, se han observado casos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Interacciones: Efecto de los antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab

Con base en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional se considera que no existe interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia coadministrada, con la farmacocinética de bevacizumab. No se presentó diferencia estadísticamente significativa ni clínicamente relevante en la depuración de bevacizumab en los pacientes que recibieron bevacizumab como monoterapia en comparación con los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con el interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab sobre la farmacocinética de otros antineoplásicos

Los resultados de un ensayo realizado para estudiar la interacción medicamentosa no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN38.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, ni sobre la farmacocinética de oxaliplatino, determinado por la medición del platino libre y total.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer renal no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética del interferón alfa-2a.

El efecto potencial de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina se investigó en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino. Debido a la alta variabilidad entre pacientes y al muestreo limitado, los resultados de dicho ensayo no permitieron extraer conclusiones firmes relacionadas con el impacto de bevacizumab sobre la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se reportó anemia hemolítica microangiopática (AHM) en 7 de 19 pacientes tratados con una combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHM es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia, y trombocitopenia. Además, se observó hipertensión (incluida crisis hipertensiva), aumento de la creatinina, y síntomas neurológicos en

algunos de estos pacientes. Todos estos hallazgos fueron reversibles después de suspender la administración de bevacizumab y malato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y CMM.

Radioterapia

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

Anticuerpos monoclonales del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales del RFCE no deben administrarse para el tratamiento de CMCR en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab. Los resultados de los estudios fase III aleatorizados PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CMCR sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales anti-RFCE panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, está asociado con disminuciones en la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG), y con aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab más quimioterapia sola

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Avegra debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CMCR)

La dosis recomendada de Avegra, administrada como perfusión intravenosa, es 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

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

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea del NSCLC no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Avegra® se administra junto con la quimioterapia basada en platino por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos de Avegra® como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avegra es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se ha demostrado beneficio clínico en los pacientes con CPNM con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib.

Las pruebas de mutación de EGFR deben realizarse antes del inicio del tratamiento con la combinación de Avegra® y erlotinib. Es importante que se elija una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsas falsas o falsas positivas.

La dosis recomendada de Avegra® cuando se usa además de erlotinib es de 15 mg / kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento con Avegra®, además del erlotinib, continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para la posología y el método de administración de erlotinib, consulte la información completa sobre prescripción de erlotinib.

Cáncer de células renales metastásico (CCRM) y/o avanzado

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Glioblastoma

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Tratamiento de primera línea: Avegra se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad, durante máximo 15 meses o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible al platino: Avegra se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente al platino: Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes medicamentos: paclitaxel, topotecán (administrado semanalmente) o doxorrubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Avegra se administra en combinación con topotecán (en los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de cuello uterino

Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes adultos mayores.

Pacientes con insuficiencia renal: no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes. El uso de bevacizumab en pacientes menores de 18 años de edad no está aprobado. En las indicaciones aprobadas no existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica.

Avegra no debe utilizarse en niños de 3 a menos de 18 años de edad con glioma de alto grado recurrente o progresivo debido a que existen inquietudes sobre su eficacia.

No se recomienda reducir la dosis en caso de reacciones adversas. Si se considera indicado, la terapia debe suspenderse permanentemente o interrumpirse temporalmente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

- Rusia
- Bielorrusia
- Sri-Lanka
- Uzbekistan

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009413, emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.22 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir Version 2 Basada en SmPC

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.22., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada Vial por 4mL contiene 100mg de Bevacizumab

Cada Vial por 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para infusión

Indicaciones: Avegra® está indicado en adultos para el tratamiento de:

Carcinoma de colon o recto

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

Cáncer de mama

Avegra® en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para información adicional sobre el estatus con relación al receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 humano (HER2)

Avegra® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considera apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia incluidos taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han

recibido regímenes que contienen taxanos y antraciclinas como tratamiento adyuvante dentro de los últimos 12 meses deben excluirse del tratamiento con Avegra en combinación con capecitabina. Para información adicional sobre el estatus con relación al HER2.

Cáncer de pulmón no microcítico de histología predominantemente diferente a células escamosas

Avegra® añadido a la quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable de histología predominantemente diferente a células escamosas.

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Cáncer de células renales

Avegra® en combinación con el interferón alfa-2a está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales metastásico y/o avanzado.

Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Avegra®, en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo avanzado (estadios IIIB, IIIC y IV según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)).

Avegra®, en combinación con carboplatino y gemcitabina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con primera recurrencia de cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo sensible al platino que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Avegra® en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo recurrente resistente al platino que no hayan recibido más de dos regímenes

de quimioterapia previos y que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Glioblastoma Avegra® está indicado para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos posterior a terapia previa. La eficacia de bevacizumab en el tratamiento del glioblastoma se basa en la mejora de la tasa de respuesta objetiva. No existen datos que demuestren mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o aumento de la supervivencia con bevacizumab.

Carcinoma de cuello uterino

Avegra®, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no pueden recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de adultos con carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquier otro componente del producto.
- Hipersensibilidad a las Células de Ovario de Hamster Chino (CHO) productoras u otro recombinante humano o anticuerpos humanizados.
- Embarazo

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones de uso especiales

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse (o indicarse) claramente en la historia clínica el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar perforaciones gastrointestinales y perforaciones en la vesícula biliar cuando reciben tratamiento con bevacizumab. El proceso inflamatorio intrabdominal puede ser un factor de riesgo de perforaciones gastrointestinales en los pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, por lo tanto, se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo de perforación GI en los pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o

metastásico y todos los pacientes con perforaciones GI presentaban antecedentes de radiación previa. La terapia debe suspenderse de forma permanente en los pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente, o metastásico se encuentran en mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de fístulas GI-vaginales y todos los pacientes con fístulas GI-vaginales presentaban antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en el campo de la radiación previa es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no GI

Los pacientes tratados con bevacizumab podrían estar en mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se debe suspender Avegra de forma permanente en pacientes con fístulas traqueoesofágicas (TE) o cualquier fístula Grado 4.

La información disponible sobre el uso continuo de bevacizumab en pacientes con otras fístulas es limitada.

En los casos de fístulas internas que aparecen en lugares diferentes al tracto gastrointestinal debe considerarse la suspensión de Avegra.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar de forma adversa el proceso de cicatrización de heridas. Se han reportado complicaciones serias de cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. No debe iniciarse la terapia durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En los pacientes que experimenten complicaciones de cicatrización de heridas durante la terapia, deberá interrumpirse el tratamiento hasta que la herida haya cicatrizado completamente. La terapia debe interrumpirse cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha reportado raramente fascitis necrotizante, incluso casos fatales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta condición usualmente es secundaria a las complicaciones de cicatrización de heridas, las perforaciones gastrointestinales o la formación de fístulas.

En el estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias en la cicatrización de heridas (dehiscencia de la herida de la craniotomía y fuga de líquido cefalorraquídeo) fue del 3,6% en los pacientes tratados con bevacizumab en un solo agente y del 1,3% en los pacientes tratados con Bevacizumab más irinotecan.

El tratamiento con Avegra® debe interrumpirse en los pacientes que desarrollan fascitis necrotizante, y debe iniciarse el tratamiento apropiado de inmediato.

Hipertensión

Se observó mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Avegra. No existe información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al momento de inicio de la terapia. Generalmente se recomienda supervisar la tensión arterial durante la terapia.

En la mayoría de los casos la hipertensión se controló adecuadamente utilizando un tratamiento antihipertensivo estándar apropiado para la situación del paciente afectado. No se recomienda el uso de diuréticos para manejar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Avegra debe suspenderse permanentemente si la hipertensión medicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Existen reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el SEPR, un trastorno neurológico raro que puede manifestarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: crisis epilépticas, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente imágenes de resonancia magnética (IRM). En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos que incluya control de la hipertensión junto con la suspensión de Avegra. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia de bevacizumab en pacientes que experimentaron previamente el SEPR.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden estar en mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que todos los grados de proteinuria pueden estar relacionados con la dosis. Se recomienda monitorear la proteinuria mediante análisis de orina con tiras reactivas antes y durante la terapia. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab. La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

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

Tromboembolismo venoso

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones

tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

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

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab se encuentran en mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Avegra debe suspenderse permanentemente en pacientes que experimenten hemorragia Grado 3 o 4 durante la terapia con Avegra.

Los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) no tratada se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, con base en los procedimientos de imágenes diagnósticas o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en dichos pacientes no se ha evaluado de forma prospectiva en ensayos clínicos aleatorizados. Debe monitorearse a los pacientes en busca de signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y el tratamiento con Avegra debe suspenderse en los casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita o coagulopatía adquirida, o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes se excluyeron 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 estaban recibiendo la terapia no parecen presentar aumento en la tasa de hemorragia Grado 3 o superior cuando se tratan con una dosis completa de warfarina y bevacizumab concomitantemente.

Hemorragia/hemoptisis pulmonar

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden estar en riesgo de hemorragia/hemoptisis pulmonar seria, y en algunos casos fatal. Los pacientes con hemorragia/hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre) no deben recibir tratamiento con Avegra.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se reportaron reacciones consistentes con ICC. Los hallazgos variaron entre disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo e ICC sintomática que requirieron tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución durante el tratamiento con Avegra en pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas tales como enfermedad de las arterias coronarias preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva.

La mayoría de pacientes que experimentaron ICC habían tenido cáncer de mama metastásico y habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, habían sido sometidos previamente a radioterapia para la pared torácica izquierda o presentaban otros factores de riesgo para ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no las habían recibido antes, no se observó aumento en la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con el tratamiento únicamente con antraciclinas. Las reacciones Grado 3 o más de ICC fueron un poco más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Esto es consistente con los resultados de pacientes de otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento simultáneo con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3)

Neutropenia e infecciones

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), en pacientes tratados con algún régimen de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento de CPNM, CMM, y en combinación con paclitaxel y topotecán en el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones a la perfusión o de hipersensibilidad. Se recomienda supervisión estricta del paciente durante y después de la administración de Avegra, como se espera para cualquier perfusión de anticuerpos monoclonales humanizados terapéuticos. Si se produce una reacción, se debe suspender la perfusión y

administrar terapias médicas apropiadas. No se justifica la premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (OM)

Se han reportado casos de OM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab que en su mayoría habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, y para quienes la OM es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando se administre bevacizumab y bifosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.

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

Uso intravítreo

Avegra no está formulado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han reportado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares serias después del uso intravítreo no aprobado de bevacizumab extraído de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyen endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han resultado en diferentes grados de pérdida de la visión, incluida ceguera permanente.

Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se ha demostrado reducción de la concentración del VEGF circulante después de la terapia anti-VEGF intravítrea. Se han reportado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar la fertilidad femenina. Por lo tanto, deben discutirse estrategias de preservación de la fertilidad con las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Avegra

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab se basa en los datos de más de 5.200 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados predominantemente con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más serias fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluida hemorragia/hemoptisis pulmonar que es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia entre los ensayos clínicos en pacientes que recibieron bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la ocurrencia de hipertensión y proteinuria con la terapia basada en bevacizumab sea dependiente de la dosis.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia menor a 1% en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, de hasta 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovarios que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta 2,7% (incluidas fístulas y abscesos gastrointestinales) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se reportaron perforaciones GI (todos los grados) en 3,2% de los pacientes, todos ellos con antecedentes de radiación de cuello uterino previa.

El tipo y la severidad de estos eventos varió, desde el aire libre observado en la radiografía simple de abdomen, lo cual se resolvió sin tratamiento, hasta perforaciones intestinales con absceso abdominal y un desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intrabdominal subyacente como

consecuencia de úlceras gástricas, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada con quimioterapia.

Se reportó desenlace fatal en aproximadamente un tercio de los casos serios de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre 0,2%-1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos de bevacizumab se reportaron fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovarios, pero también se reportaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y 0,9% en los pacientes de control, todos ellos con antecedentes de radiación de cuello uterino previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en los pacientes con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió quimioterapia sola fueron 1,1% vs. 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica así como ostomías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos serios de fístulas incluyendo reacciones que conllevan a la muerte.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-240), 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes de control reportaron fístulas no gastrointestinales-vaginales, vesicales, o en el aparato genital femenino.

Se observaron reportes poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas en áreas del cuerpo diferentes al tracto gastrointestinal (por ejemplo, fístulas

broncopleurales y biliares) en diferentes indicaciones. También se reportaron fístulas en la experiencia poscomercialización.

Se reportaron reacciones en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento que variaron entre una semana y más de 1 año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, la mayoría de las reacciones ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de la terapia.

Cicatrización

Debido a que bevacizumab puede afectar de forma adversa la cicatrización, los pacientes que se sometieron a cirugía mayor dentro de los últimos 28 días se excluyeron de los ensayos fase III.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, no se observó aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones de cicatrización de las heridas en los pacientes sometidos a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab. Se observó aumento en la incidencia de hemorragia postoperatoria o complicaciones de cicatrización que ocurrieron dentro de los 60 días después de la cirugía mayor cuando el paciente recibió tratamiento con bevacizumab en el momento de la cirugía. La incidencia varió entre 10% (4/40) y 20% (3/15).

Se han reportado complicaciones serias de cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, de las cuales algunas tuvieron un desenlace fatal.

En los ensayos de cáncer de mama metastásico y localmente recurrente, se observaron complicaciones de cicatrización grado 3-5 en hasta 1,1% de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con hasta 0,9% de los pacientes de los grupos de control (NCI-CTCAE v.3).

En los ensayos clínicos de cáncer de ovarios, se observaron complicaciones de cicatrización de las heridas grado 3-5 en hasta 1,2% de los pacientes del grupo de bevacizumab versus 0,1% en el grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

Se observó aumento en la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta 42,1% en los pacientes tratados con bevacizumab en los ensayos clínicos en comparación con hasta 14% en aquellos tratados con el comparador. La hipertensión grado 3 y 4 (que requiere medicamentos antihipertensivos orales) en los pacientes que recibieron bevacizumab osciló entre 0,4% y 17,9%. Ocurrió hipertensión grado 4 (crisis hipertensiva) en

1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con 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 los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Raramente conllevó a la suspensión del tratamiento con bevacizumab o a hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, de los cuales algunos fueron fatales.

El riesgo de hipertensión asociada con bevacizumab no se correlacionó con las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Existen reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el SEPR, un trastorno neurológico raro. El cuadro clínico puede incluir convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. A menudo, el cuadro clínico del SEPR no es específico, y por lo tanto el diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente IRM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda la rápida detección de síntomas con tratamiento oportuno de síntomas específicos que incluya control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión severa no controlada), además de la suspensión de la terapia con bevacizumab. Los síntomas usualmente se resuelven o mejoran dentro de pocos días después de la suspensión del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con bevacizumab en pacientes que experimentaron previamente el SEPR.

Entre los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tenían confirmación radiológica mediante IRM

Proteinuria

En los ensayos clínicos se reportó proteinuria dentro de un intervalo de 0,7% a 38% de los pacientes que recibieron bevacizumab.

La severidad de la proteinuria varió entre proteinuria mínima, clínicamente asintomática, transitoria y síndrome nefrótico, la gran mayoría como proteinuria grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria grado 3 en hasta 8,1% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas para proteinuria antes de iniciar la terapia con Avegra. En la mayoría de ensayos clínicos los niveles de proteína en la orina ≥ 2 g/24 horas conllevaron a la interrupción de bevacizumab hasta que los niveles se recuperaran a < 2 g/24 horas.

Hemorragia

En los ensayos clínicos para todas las indicaciones la incidencia global de las reacciones hemorrágicas grado 3-5 según NCI-CTCAE v.3 osciló entre 0,4% y 6,9% en los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con 4,5% de los pacientes en el grupo de control con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-0240), se reportaron reacciones hemorrágicas grado 3-5 en hasta 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas que se observaron en los ensayos clínicos fueron predominantemente hemorragia asociada al tumor y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se ha observado hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva principalmente en los ensayos en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, terapia con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, tumor de ubicación central y cavitación de tumores antes o durante la terapia. Las únicas variables que demostraron correlaciones estadísticamente significativas con la hemorragia fueron la terapia con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM de histología de células escamosas confirmada o de tipo de células mixtas

con histología predominante de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III subsecuentes, mientras que se incluyeron pacientes con histología del tumor desconocida.

En los pacientes con CPNM excluyendo la histología escamosa predominante, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta 9% cuando recibieron tratamiento con bevacizumab más quimioterapia en comparación con 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se observaron reacciones grado 3-5 en hasta 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). La hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva puede ocurrir repentinamente y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares serias resultan en un desenlace fatal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragias rectales y melena, en pacientes con cáncer colorrectal, y se han evaluado como hemorragias asociadas al tumor.

También se ha observado raramente hemorragia asociada al tumor en otros tipos y ubicaciones de tumor, incluso casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC

La incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis en el SNC no tratada que recibieron bevacizumab no se ha evaluado de forma prospectiva en ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de datos provenientes de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con diferentes tipos de tumor, 3 pacientes de los 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia en el SNC (todas grado 4) cuando recibieron tratamiento con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de los 96 pacientes (1%) que no se expusieron a bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebral tratada (que incluyó aproximadamente 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia en el SNC grado 2 en los 83 participantes tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis de seguridad provisional (NCI-CTCAE v.3).

En los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. La más frecuente fue epistaxis grado 1 NCI-CTCAE v.3 que duró menos de 5 minutos, se resolvió sin intervención médica y no requirió cambios en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de

hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

También se presentaron reacciones menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras áreas, como hemorragia gingival o vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: se observó aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales osciló entre 3,8% en los grupos de bevacizumab y hasta 1,7% en los grupos de quimioterapia de control. Se reportó desenlace fatal en 0,8% de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con 0,5% en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluidos ataques sistémicos transitorios) en hasta 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en 11% (11/100) de los pacientes en comparación con 5,8% (6/104) en el grupo de control con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso: la incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron quimioterapia de control sola. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas venosas osciló entre 2,8% y 17,3% en los

pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con 3,2% y 15,6% en los grupos de control.

Se reportaron reacciones tromboembólicas venosas grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con hasta 4,9% de los pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluido el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-0240), se reportaron eventos tromboembólicos venosos grado 3-5 en hasta 15,6% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino, en comparación con hasta 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que hayan experimentado una reacción tromboembólica venosa pueden estar en mayor riesgo de recurrencia si reciben bevacizumab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta el momento, pero ocurrió predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) realizados en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o más en hasta 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta 0,9% en los grupos de control. Para los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron antraciclinas concomitantemente con bevacizumab, las incidencias de ICC grado 3 o más para los grupos de bevacizumab y de control respectivos fueron similares a las de otros estudios realizados en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el estudio AVF3694g las incidencias de ICC de todos los grados fueron similares entre los grupos de antraciclina + bevacizumab (6,2%) y antraciclina + placebo (6,0%).

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos de CMM demostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después de una terapia médica apropiada.

En la mayoría de los ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyó a los pacientes con ICC preexistente clase II-IV según la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no existe información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a las antraciclinas y/o la radiación previa para la pared torácica podrían ser factores de riesgo para desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó el régimen rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el régimen R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC estuvo, en ambos grupos, por encima de la incidencia observada previamente para la terapia con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que debe considerarse observación clínica estricta con evaluaciones cardiacas apropiadas para los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m² cuando se combinan con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y anafilactoides con mayor frecuencia en pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron solo quimioterapia. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-0240), se reportaron infecciones grado 3-5 en hasta 24% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán, en comparación con hasta 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En NSABP C-08, un ensayo fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea con

duración de 3 meses o más, nivel de la hormona foliculoestimulante (HF) ≥ 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β -GCH en suero negativa, en 295 mujeres premenopáusicas. Se reportaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en 2,6% de los pacientes del grupo con mFOLFOX-6 en comparación con 39% en el grupo con mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, 86,2% de estas mujeres evaluables recuperó la función ovárica. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anomalías en los exámenes de laboratorio

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

En todos los ensayos clínicos, ocurrieron las siguientes anomalías en los exámenes de laboratorio grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento del índice internacional normalizado (IIN).

Los ensayos clínicos demostraron que los aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces el nivel basal), con y sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no estuvo asociado con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores

En los ensayos clínicos aleatorizados, los pacientes mayores de 65 años de edad se asociaron con mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM). Otras reacciones observadas con mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia de todos los grados, diarrea, náusea, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de 65 años o menos cuando recibieron tratamiento con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado 3 o más fue dos veces mayor en los pacientes

mayores de 65 años que en el grupo de edad más joven (<65 años). En un estudio de pacientes con cáncer de ovarios recurrente resistente al platino, también se reportó alopecia, inflamación de la mucosa, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y ocurrieron a una tasa al menos 5% mayor en el grupo de quimioterapia + bevacizumab (Q + BV) para los pacientes tratados con bevacizumab de 65 años o más en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab menores de 65 años.

No se observó aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes adultos mayores (> 65 años) que recibieron bevacizumab en comparación con los pacientes de 65 años o menos tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad de bevacizumab en niños y adolescentes. El uso de Avegra en pacientes menores de 18 años de edad no está aprobado. En los reportes de la literatura publicada, se han observado casos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab

Interacciones: Efecto de los antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab

Con base en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional se considera que no existe interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia coadministrada, con la farmacocinética de bevacizumab. No se presentó diferencia estadísticamente significativa ni clínicamente relevante en la depuración de bevacizumab en los pacientes que recibieron bevacizumab como monoterapia en comparación con los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con el interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab sobre la farmacocinética de otros antineoplásicos

Los resultados de un ensayo realizado para estudiar la interacción medicamentosa no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN38.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, ni sobre la

farmacocinética de oxaliplatino, determinado por la medición del platino libre y total.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer renal no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética del interferón alfa-2a.

El efecto potencial de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina se investigó en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino. Debido a la alta variabilidad entre pacientes y al muestreo limitado, los resultados de dicho ensayo no permitieron extraer conclusiones firmes relacionadas con el impacto de bevacizumab sobre la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se reportó anemia hemolítica microangiopática (AHM) en 7 de 19 pacientes tratados con una combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHM es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia, y trombocitopenia. Además, se observó hipertensión (incluida crisis hipertensiva), aumento de la creatinina, y síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes. Todos estos hallazgos fueron reversibles después de suspender la administración de bevacizumab y malato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y CMM.

Radioterapia

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

Anticuerpos monoclonales del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales del RFCE no deben administrarse para el tratamiento de CMCR en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab. Los resultados de los estudios fase III aleatorizados PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CMCR sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales anti-RFCE panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, está asociado con disminuciones en la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG), y con aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab más quimioterapia sola

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Avegra debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CMCR)

La dosis recomendada de Avegra, administrada como perfusión intravenosa, es 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

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

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea del NSCLC no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Avegra® se administra junto con la quimioterapia basada en platino por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos de Avegra® como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avegra es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se ha demostrado beneficio clínico en los pacientes con CPNM con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib.

Las pruebas de mutación de EGFR deben realizarse antes del inicio del tratamiento con la combinación de Avegra® y erlotinib. Es importante que se elija una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsas falsas o falsas positivas.

La dosis recomendada de Avegra® cuando se usa además de erlotinib es de 15 mg / kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento con Avegra®, además del erlotinib, continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para la posología y el método de administración de erlotinib, consulte la información completa sobre prescripción de erlotinib.

Cáncer de células renales metastásico (CCRM) y/o avanzado

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Glioblastoma

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo
Tratamiento de primera línea: Avegra se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad, durante máximo 15 meses o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible al platino: Avegra se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente al platino: Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes medicamentos: paclitaxel, topotecán (administrado semanalmente) o doxorrubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Avegra se administra en combinación con topotecán (en los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de cuello uterino

Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes adultos mayores.

Pacientes con insuficiencia renal: no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes. El uso de bevacizumab en pacientes menores de 18 años de edad no está aprobado. En las indicaciones aprobadas no existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica.

Avegra no debe utilizarse en niños de 3 a menos de 18 años de edad con glioma de alto grado recurrente o progresivo debido a que existen inquietudes sobre su eficacia.

No se recomienda reducir la dosis en caso de reacciones adversas. Si se considera indicado, la terapia debe suspenderse permanentemente o interrumpirse temporalmente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir version 2 Basada en SmPC para el producto de la referencia.

En cuanto al plan de gestión de riesgos se considera que el interesado debe allegar junto con la solicitud de registro sanitario una versión actualizada la cual contenga un programa de seguimiento a pacientes.

Adicionalmente, se recuerda que el PSUR/PBRER sea allegado en los tiempos establecidos por normas ICH, en la etapa post-comercialización, de ser aprobado el producto en el país y la actualización del PGR en el momento en el que haya algún cambio en la información del producto post-comercialización.

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

3.2.2.2 ACELLBIA®

Expediente : 20111101
Radicado : 2016082412 / 2016189102 / 2017006455 / 2017149536
Fecha : 20/01/2017
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : CJSC Biocad

Composición:

Rituximab 100 mg/10 mL (10 mg/mL)
Rituximab 500 mg/50 mL (10 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin

- Células B Recurrentes o quimio resistentes, CD-20 positivas de bajo grado o linfoma foliular No Hodgkin.
- Linfoma foliular de estados III-IV en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente.
- Como terapia de mantenimiento para linfoma foliular en pacientes que responden a la inducción de la terapia.
- Linfoma no Hodgkin con células B grandes CD 20-positivas en combinación con quimioterapia CHOP.

Leucemia linfocítica crónica

- Leucemia linfocítica crónica en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente con terapia estándar.

- Leucemia linfocítica crónica recurrente o quimioresistente en combinación con quimioterapia.

Artritis Reumatoide

- Acellbia en combinación con Metotrexato es indicada para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis reumatoide active critica quienes han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros medicamentos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD) incluyendo una o más terapias para la inhibición del factor de necrosis tumoral (TNF).

Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica

- Acellbia, en combinación con glucocorticoides, está indicado en pacientes adultos con granulomatosis active severa con poliangitis (de Wegener) (GPA) y Poliangitis microscopica (MPA).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para utilización en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Todos los pacientes tratados con Acellbia para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica deben recibir la tarjeta de alerta del paciente con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes sobre el posible aumento del riesgo de infecciones, incluida Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han reportado casos muy raros de LMP después de la utilización de Rituximab. Deberán controlarse los pacientes a intervalos regulares para determinar la presencia de síntomas o signos nuevos neurológicos o su empeoramiento que puedan sugerir la aparición de LMP. Si se sospecha LMP, deberán suspenderse las dosis adicionales hasta que la LMP se haya descartado. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas indican disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas posiblemente sugieren LMP. Deberá considerarse clínicamente apropiado la consulta por neurología.

Si existen dudas, deberán considerarse evaluaciones adicionales, incluidas IRM preferiblemente con contraste, pruebas de líquidos cefalorraquídeo (LC) para ADN Viral de JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe alertar especialmente sobre los síntomas que sugieran LMP que puedan ser notados por el paciente (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Deberá también recomendarse a los pacientes informar a su cónyuge o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos podrían observar síntomas que los pacientes no.

Si un paciente desarrolla LMP, la administración de Acellbia deberá interrumpirse de forma permanente. Después de la reconstitución del sistema inmune en los pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado estabilización o mejora del desenlace. Se desconoce si la detección temprana de LMP y la suspensión de la terapia con Acellbia pueden conllevar a estabilización similar o mejora del desenlace.

Linfoma No Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones relacionadas con la Infusión:

Acellbia se asoció con reacciones relacionadas con infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas podría ser clínicamente indistinguible a partir de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones que incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibilidad se describen a continuación. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de Acellbia y pueden observarse con ambas formulaciones.

Las reacciones relacionadas con la infusión severa con desenlace fatal se han reportado durante la utilización poscomercialización de la formulación intravenosa de Rituximab, con aparición entre los 30 minutos y las 2 horas después de iniciar la primera infusión IV de Rituximab. Se caracterizaron por eventos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características de síndrome de lisis tumoral además de fiebre, resfriados, temblores, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas severo se caracteriza por disneas severa, a menudo acompañada de broncoespasmos e hipoxia, además de fiebre,

escalofríos, temblores, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características de síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato de hidrogenasa (LDH) elevado y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de eventos tales como infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles en la radiografía de tórax. El síndrome frecuentemente se manifiesta dentro de la una o dos horas de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar pueden estar en mayor riesgo de mal desenlace y deben tratarse con mayor precaución. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquinas severo deben interrumpir inmediatamente la infusión y deben recibir tratamiento sintomático agresivo. Debido a que después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede presentarse deterioro, estos pacientes deben controlarse estrictamente hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado.

El tratamiento adicional de pacientes después de resolución completa de los signos y síntomas raramente conlleva a síndrome de liberación de citoquinas severo repetido.

Los pacientes con alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes como los pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas severo especialmente, deben tratarse únicamente con extrema precaución. Estos pacientes deben controlarse muy estrictamente durante la primera infusión. Deberá considerarse la utilización de una velocidad de infusión menor durante la primera infusión en estos pacientes o una división de la administración durante 2 días para el primer ciclo y los ciclos posteriores si el recuento de linfocitos aún continúa siendo $>25 \times 10^9/L$.

Reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en 77% de los pacientes tratados con Rituximab (incluido el síndrome de liberación de citoquinas acompañado por hipotensión y broncoespasmos en 10% de los pacientes). Estos síntomas son usualmente reversibles con interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides si se requiere. Ver síndrome de liberación de citoquinas para reacciones severas.

Se ha reportado reacciones anafilácticas y otras de hipersensibilidad después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. En contraste con el

síndrome de liberación de citoquinas, se presentan reacciones de hipersensibilidad reales típicamente dentro de algunos minutos después de iniciada la infusión. Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponible para la utilización inmediata en caso de reacción alérgica durante la administración de Acellbia. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecer similares a manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Reacciones atribuidas a hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia que las atribuidas a liberación de citoquinas.

Reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron infarto al miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda

Como puede presentarse hipotensión durante la administración de Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia.

Trastornos cardíacos:

Se han presentado angina de pecho, arritmia cardíaca como por ejemplo aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardiotoxica deben controlarse estrictamente.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Acellbia no es mielosupresor como monoterapia, deberá tenerse precaución cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuentos de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$ ya que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en 21 pacientes que fueron sometidos a trasplante de medula ósea autólogo y otros grupos de riesgos con función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Durante la terapia con Acellbia deberán realizarse exámenes de hemograma regulares, que incluyan el recuento de neutrófilos y plaquetas.

Infecciones:

Pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes, durante la terapia con Acellbia.

Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa (por ejemplo tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que puedan además predisponer los pacientes a infección seria.

Se han reportado casos de reactivación de la Hepatitis B en pacientes que reciben Rituximab incluida hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes se expusieron también a quimioterapias citotóxicas. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída es la refractaria sugiere que el tratamiento con Rituximab puede también empeorar el desenlace de las infecciones de Hepatitis B primarias. Deberá realizarse exámenes de detección del virus de la Hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, debe incluir el estado para HbsAg y el estado para HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. El paciente con Hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para Hepatitis B (ya sea para HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y controlarse y manejarse de acuerdo con los estándares médicos locales para evitar la reactivación de la hepatitis B. Sean reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante la utilización poscomercialización de Rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyético.

Inmunizaciones:

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas, después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado para pacientes con LNH y LLC y no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, puede reducirse las tasas de respuestas a las vacunas no vivas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron monoterapia con Rituximab cuando se comparaban con los controles sanos no tratados presentaron una tasa de respuesta menor a la vacunación con el antígeno de memoria del tétano (16% vs. 81%) y el neoantígeno de la Hemocianina de Lapa de California (HLC) (4% vs. 76% cuando se evaluó para aumento >2 veces en la titulación de anticuerpos). Para pacientes con LLC, se asumen resultados similares considerando las

similitudes entre ambas enfermedades, pero esto no se ha investigado en ensayos clínicos.

Las titulaciones medias de anticuerpos preterapéuticos con respecto a un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubiola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con Rituximab.

Reacciones cutáneas:

Sean reportado para Rituximab reacciones cutáneas severas tales como Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de que se presente este evento, con sospecha de relación con Acellbia, el tratamiento deberá interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica:

Población no tratada previamente con Metotrexato (MTX) con artritis reumatoide
La utilización de Rituximab no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación riesgo-beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acellbia se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden deberse a la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico debe siempre administrarse antes de cada infusión de Acellbia. En la premedicación para artritis reumatoide, debe también administrarse premedicación con glucocorticoides antes de cada infusión de Acellbia con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en pacientes con artritis reumatoide en el entorno poscomercialización. En artritis reumatoide la mayoría de los eventos reportados relacionados con la infusión en los ensayos clínicos fueron de severidad leve a moderada. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, erupción urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción de infusión fue mayor después de la primera infusión que de la segunda infusión de algún ciclo de tratamiento. La incidencia de las RRI disminuyó con los ciclos posteriores. Las reacciones reportadas fueron usualmente reversibles con una reducción de la velocidad, o interrupción de la

infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, suero fisiológico, intravenoso o broncodilatadores y glucocorticoides, si se requería. Deberá controlarse estrictamente los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y los que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de las RRI y las intervenciones requeridas, deberá interrumpirse de forma temporal o permanente Rituximab. En la mayoría de los casos, la infusión puede reiniciarse a una velocidad reducida en un 50% (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto completamente.

Deben estar disponibles para utilización inmediata medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, en caso de presentarse una reacción alérgica durante la administración de Acellbia.

No existen datos disponibles sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (Clase III de NYHA) o enfermedad cardiovascular severa no controlada. En los pacientes tratados con Rituximab, la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes que se vuelven sintomáticas, como por ejemplo Angina de pecho, se ha observado, así como fibrilación y aleteo auricular. Por tanto, en pacientes con antecedentes cardíacos conocidos, y que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicación cardiovasculares debido a las reacciones de infusión deberá considerarse antes del tratamiento con Acellbia y los pacientes deberán monitorearse estrictamente durante la administración. Como puede presentarse hipotensión durante la infusión con Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia. Las RRI en pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica fueron similares a las observadas en los pacientes con artritis reumatoide en los ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos:

Se ha presentado Angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben controlarse estrictamente.

Infecciones:

Con base en el mecanismo de acción de Acellbia y el conocimiento de que los linfocitos B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen mayor riesgo de infección después de la terapia con Acellbia. Durante el tratamiento con Rituximab pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes. Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, cuando los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización de Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que pueden además predisponer a los pacientes a infección seria, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulina antes de iniciar el tratamiento con Acellbia.

Los pacientes que reporten signos y síntomas de infección después del tratamiento con Acellbia deben evaluarse inmediatamente y tratarse de manera apropiada. Antes de administrar el ciclo siguiente del tratamiento con Acellbia, deberán reevaluarse los pacientes con relación al posible riesgo de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) después de la utilización de Rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide incluidos Lupus Sistémico Eritematoso (LSE) y vasculitis.

Infecciones de Hepatitis B:

Se han reportado casos de reactivación de la hepatitis B incluidos casos de desenlace fatal en pacientes con artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que estaban recibiendo Rituximab.

Deberá realizarse la detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, deberá incluirse el estado HBsAg y el estado HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y deberán monitorearse y manejarse de acuerdo con las normas médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía:

Antes de cada ciclo de Acellbia deberá medirse los neutrófilos sanguíneos y de forma regular hasta los 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y una vez se observen signos o síntomas de infección

Reacciones cutáneas:

Se han reportado reacciones cutáneas severas como por ejemplo Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunos con desenlaces fatales durante el tratamiento con Rituximab. En caso de presentarse este evento con sospecha de relación con Acellbia, deberá interrumpirse el tratamiento de forma permanente.

Inmunización:

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las directrices de inmunización actuales antes de la terapia con Acellbia. La vacunación debe realizarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Acellbia.

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado. Por tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras se está bajo tratamiento con Acellbia o mientras los linfocitos B periféricos se encuentran disminuidos.

Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, pueden reducirse las tasas de respuesta a las vacunas no vivas. En un ensayo aleatorizado, los pacientes con artritis reumatoide tratados con Rituximab y metotrexato presentaron tasas de respuesta comparables para el antígeno de memoria del tétano (39% vs. 42%), reducción de las tasas para la vacuna polisacárida neumocócica (43% vs. 82% para al menos 2 serotipos de anticuerpos neumocócicos) y para el neoantígeno KLH (47% vs. 93%), cuando se administró 6 meses después de Rituximab en comparación con pacientes que únicamente recibieron metotrexato. Si son necesarias vacunas no vivas mientras está recibiendo la terapia de Acellbia, estas deberán administrarse al menos 4 semanas antes de iniciar el siguiente ciclo Acellbia.

En la experiencia general de tratamiento repetido de Rituximab durante un año para la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con titulaciones de anticuerpos positivas contra *S. pneumoniae*, influenza, paperas, rubeola, varicela y toxoide del tétano generalmente fueron similares a la proporción en la línea base.

Utilización concomitante/secuencial de otros ARME en la artritis reumatoide:

El uso concomitante de Acellbia y terapias antirreumáticas diferentes a las establecidas bajo indicación y posología para artritis reumatoide no se recomienda.

Existen datos limitados de los ensayos clínicos para evaluar completamente la seguridad de la utilización secuencial de otros ARME (incluido los inhibidores del FNT y otros biológicos) después de la administración de Rituximab. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante no cambia cuando dichas terapias se utilizan en pacientes tratados previamente con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben observarse estrictamente con relación a signos de infección si se utilizan biológicos y/o ARME después de la terapia con Acellbia.

Cáncer:

Los medicamentos inmunológicos pueden aumentar el riesgo de cáncer. Con base en la experiencia limitada con Rituximab en paciente con artritis reumatoide los datos presentes no parecen sugerir aumento del riesgo de cáncer. Sin embargo, en este momento el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos no puede descartarse.

Reacciones adversas:

Experiencia con linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad global de Rituximab en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción, o tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas frecuentemente en pacientes que estaban recibiendo Rituximab fueron RRI, que ocurrió en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuye sustancialmente con las infusiones posteriores y es menor del 1% después de 8 dosis de Rituximab.

Eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) se presentaron en aproximadamente 30-55% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH y en 30-50% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas u observadas fueron:

- RRI (incluido el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.

Otras RAM serias reportadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las frecuencias de las RA reportadas con Rituximab solo o en combinación con la quimioterapia se resumen en la Tabla 1. Dentro de cada grupo de frecuencia los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de seriedad. 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 desconocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia pos comercialización y para las cuales una frecuencia no puede estimarse, se listan bajo “desconocidas”.

Tabla 1 RAM reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización en pacientes, con LNH y LLC tratados con monoterapia/terapia de mantenimiento con Rituximab o en combinación con quimioterapia.

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	Sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infecciones de las vías respiratorias, infecciones fúngicas, infecciones de etiología desconocida, +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B		Infecciones virales serias infección por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	LMP	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	Anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio en los niveles IgM séricos ³	Neutropenia tardía ³

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión, angioedema	Hipersensibilidad		Anafilaxis	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	Trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiperglicemia, disminución del peso, edema periférico, edema, facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareo, ansiedad	Disgeusia		Neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		Trastornos de lacrimación, conjuntivitis			Perdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y el laberinto		Acúfenos, dolor de oído				Perdida del oído ⁵

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos cardíacos		+Infarto de miocardio, arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardíacos	+Insuficiencia ventricular izquierda, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia	Trastorno cardíacos severos	Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (predominante mente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor de pecho, disnea, aumento de la tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno del pulmón, hipoxia	Enfermedad pulmonar intersticial	Insuficiencia respiratoria	Infiltración pulmonar

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	Agrandamiento del abdomen		Perforación gastrointestinal	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito, sarpullido, alopecia	Urticaria, sudoración, sudoración nocturna, trastornos cutáneos			Reacciones cutáneas ampollosas severas, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal	

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	fiebre, resfriado, enastenia, decefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome de frío, +fatiga, +temblores, +falla multiorgánica	Dolor en el área de infusión			
Investigaciones	Disminución de los niveles IgG					

Los siguientes términos se han reportado como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportados con una incidencia similar o menor en los grupos de Rituximab en comparación con los grupos de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección de las vías urinarias, alteración sensorial, pirexia.

Se reportaron signos y síntomas que sugieran reacción relacionada con infusión en más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos, y fueron observados principalmente durante la primera infusión, usualmente durante la primera o dos horas. Estos síntomas principalmente incluyeron fiebre, resfriado y escalofríos. Otros síntomas incluyeron rubefacción, angioedema, broncoespasmos, vomito, náuseas, urticaria/erupción, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características de síndrome de lisis tumoral. Se presentaron varias reacciones relacionadas con la infusión (como por ejemplo broncoespasmo, hipotensión) hasta en el 12% de los casos. En algunos casos se reportaron reacciones adicionales como infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Se reportaron exacerbaciones de condiciones cardíacas preexistentes tales como anginas de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, falla multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria a frecuencias menores o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones posteriores y es <1% de los pacientes en el ciclo octavo del tratamiento (que contiene) Rituximab.

Experiencia en artritis reumatoide:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de Rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización.

El perfil de seguridad de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) moderada a severa se resume en las siguientes secciones. Los ensayos clínicos de más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que variaron entre 6 meses y más de 5 años; aproximadamente más de 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento con más de 1000 que habían recibido 5 o más ciclos. La información de seguridad recolectada durante la experiencia poscomercialización refleja el perfil de reacciones adversas observado en los ensayos clínicos de Rituximab.

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de Rituximab con un intervalo de separación de dos semanas además de metotrexato (10-25 mg/semanas). Las infusiones de Rituximab fueron administradas después de infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes también recibieron tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan, en orden decreciente de seriedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas como consecuencia de la administración de Rituximab fueron las RRI. La incidencia global de las RRI en los ensayos clínicos fue 23% con la primera infusión y disminuyó con las infusiones posteriores. Las RRI serias fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y fueron observadas predominantemente durante el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR para Rituximab, se ha reportado Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y se ha reportado

reacción similar a la enfermedad del suero durante la experiencia pos comercialización.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización que ocurrieron en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo Rituximab.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías urinarias	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta			LMP, reactivación de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Neutropenia		Neutropenia tardía	Reacción similar a la enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	Aleteo auricular
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión		Reacciones relacionadas con la infusión		
Trastornos generales y condiciones en el área de administración	(Hipertensión, náusea, erupción, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema)		(Edema generalizado, broncoespasmos, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoides)		
Trastornos metabólicos y nutricionales		Hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	parestesia, mareo, ciática, migraña,			

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia			Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Trastorno psiquiátrico		Depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración en la boca, dolor abdominal superior.			
Trastornos musculoesqueléticos		Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Investigaciones	Disminución de los niveles de IgM	Disminución de los niveles de IgM			

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamientos se han asociado con perfiles de RAM similares observado después de la primera exposición. La frecuencia de todos las RAM después de la primera exposición a Rituximab fue la más alta durante los primeros 6 meses y disminuyó de ahí en adelante. Estas estuvieron representas principalmente por las RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de la AR y las infecciones, todas ellas fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las RAM más frecuentes después de recibir Rituximab en los estudios clínicos fueron las RRI. Entre los 3189 pacientes tratados con Rituximab, 1135 (36%) experimentaron al menos una RRI, 733/3189 (23%) de ellos experimentaron una RRI después de la primera infusión de la primera exposición a Rituximab. La incidencia de las RRI disminuyo en las infusiones posteriores. En los ensayos clínicos, menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron RRI seria. No existieron RRI Grado 4 CTC y ninguna muerte debida a las RRI en los ensayos clínicos. La proporción de eventos Grado 3 CTC y de RRI que conllevaron a el retiro disminuyeron por ciclo y fueron raras desde el ciclo 3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en el entorno poscomercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de Rituximab más rápida en pacientes con artritis reumatoide, los pacientes con AR activa moderada a severa que no experimentaron una RRI seria durante o dentro de las 24 horas de su primera infusión estudiada se les permitió recibir infusión intravenosa de 2 horas de Rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción seria a la infusión a una terapia biológica para AR se excluyeron del ingreso al estudio. La incidencia, los tipos y la severidad de las RRI fueron consistentes con las observadas históricamente. Ninguna RRI seria fue observada.

Interacciones:

Existen datos limitados sobre interacciones medicamentosas con Rituximab. Actualmente, existen datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas con Acellbia.

En los pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab no parece tener efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no existe efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La coadministración con metotrexato no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con titulaciones de anticuerpos humanos anti-ratón o anticuerpos humanos anti-murinos (HAMA/HACA) pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando se tratan con otros anticuerpos monoclonales diagnóstico o terapéuticos.

De los pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un ARME biológico después de Rituximab. En estos pacientes la tasa de infección clínicamente relevante mientras se encontraba en tratamiento con Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes-año en comparación con 4,97 por 100 pacientes-año después del tratamiento con el ARME biológico.

Dosificación y Grupo Etario:

Es importante comprobar las etiquetas de los productos medicinales para asegurar que la formulación adecuada se le está dando al paciente, según lo prescrito.

Linfoma no-Hodgkin (linfoma folicular no Hodgkin):

Terapia combinada

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con la quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o en recaída /

refractaria con linfoma folicular es de 375 mg / m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Acellbia debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia si aplica.

Terapia de mantenimiento

- Linfoma folicular no tratado previamente

La dosis de Acellbia recomendada para ser usada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular no tratado previamente quienes han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg/m² por superficie de área una vez cada 2 meses (iniciando 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

- Linfoma folicular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular reincidente / refractario que han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta que progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años

Monoterapia

- Linfoma folicular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia usado como tratamiento de inducción en monoterapia para pacientes adultos con estadio III-IV linfoma folicular que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída después de la quimioterapia es: 375 mg / m² de superficie corporal, administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. Para retratamiento con Acellbia monoterapia para pacientes que han respondido al tratamiento previo con la monoterapia de Rituximab para linfoma folicular reincidente / refractario, la dosis recomendada es: área de superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no Hodking difuso de células B grandes:

Acellbia se debe utilizar en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es 375 mg/ m² de superficie corporal, administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos después de la infusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. La seguridad y eficacia de Rituximab no se han establecido en combinación con otras quimioterapias en linfoma de Hodgkin difuso de células B grandes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento:

No se recomienda la reducción de dosis de Acellbia. Cuando Acellbia es administrado en combinación con quimioterapia, las reducciones de dosis estándar para medicamentos quimioterapéuticos deben ser aplicadas.

Leucemia linfocítica Crónica:

Se recomienda profilaxis con hidratación y administración de uricostáticos a partir de 48 horas antes de comenzar el tratamiento adecuado para los pacientes con LLC para reducir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos son > 25 x 10⁹ / L se recomienda administrar prednisona / prednisolona 100 mg por vía intravenosa poco antes de la infusión con Acellbia para disminuir la velocidad y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y / o síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente y en recaída / refractaria es 375 mg / m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg / m² de superficie corporal administrada el día 1 de cada subsecuente ciclo de 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión Acellbia.

Artritis Reumatoide:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

Un curso de Acellbia consta de dos infusiones intravenosas 1.000 mg. La dosis recomendada de Acellbia es 1.000 mg por infusión intravenosa seguida de una segunda infusión intravenosa 1,000 mg dos semanas más tarde.

La necesidad de nuevos cursos deben ser evaluados 24 semanas siguiendo el curso anterior. El retratamiento se debe dar en ese momento si la actividad de la

enfermedad residual permanece, de lo contrario el retratamiento debe retrasarse hasta que vuelva actividad de la enfermedad.

Los datos disponibles sobre la eficacia de Rituximab sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 16 - 24 semanas de un curso de tratamiento inicial. La continuación del tratamiento debe ser considerado cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

La dosis recomendada de Acellbia para la inducción de la terapia de remisión de Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica es la superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total).

Se recomienda anafilaxis para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) para pacientes con Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica durante y seguido al tratamiento con Acellbia, como sea apropiado.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Rituximab en niños menores a 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos (ancianos mayores a 65 años).

Vía de administración: Intravenosa IV

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión alcance a la respuesta de Auto No. 2016014145 con el fin allegar respuesta completa al listado de requerimientos emitidos, para complementar la información farmacológica del producto de la referencia, dentro de la solicitud de Evaluación farmacológica para medicamento nuevo con fines de Registro Sanitario.

Por lo anterior solicita la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto versión 1 COL Junio 2-2015
- Información para prescribir versión 1 COL Junio 29 -2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2017, numeral 3.1.3.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Rituximab 100 mg/10 mL (10 mg/mL)

Rituximab 500 mg]/50 mL (10 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con Inh de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.

En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes.

Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin indolente de células B, en combinación co quimioterapia a base de CVP.

En asociación con metrotexate en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con Inh folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (llc) en asociación con quimioterapia.

Rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (llc) recidivante o refractaria. Tratamiento de la vasculitis

activa grave asociada a anca (anticuerpos anticopasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para utilización en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Todos los pacientes tratados con Acellbia para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica deben recibir la tarjeta de alerta del paciente con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes sobre el posible aumento del riesgo de infecciones, incluida Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han reportado casos muy raros de LMP después de la utilización de Rituximab. Deberán controlarse los pacientes a intervalos regulares para determinar la presencia de síntomas o signos nuevos neurológicos o su empeoramiento que puedan sugerir la aparición de LMP. Si se sospecha LMP, deberán suspenderse las dosis adicionales hasta que la LMP se haya descartado. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas indican disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas posiblemente sugieren LMP. Deberá considerarse clínicamente apropiado la consulta por neurología.

Si existen dudas, deberán considerarse evaluaciones adicionales, incluidas IRM preferiblemente con contraste, pruebas de líquidos ceforraquídeo (LC) para ADN Viral de JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe alertar especialmente sobre los síntomas que sugieran LMP que puedan ser notados por el paciente (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Deberá también recomendarse a los pacientes informar a su cónyuge o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos podrían observar síntomas que los pacientes no.

Si un paciente desarrolla LMP, la administración de Acellbia deberá interrumpirse de forma permanente. Después de la reconstitución del

sistema inmune en los pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado estabilización o mejora del desenlace. Se desconoce si la detección temprana de LMP y la suspensión de la terapia con Acellbia pueden conllevar a estabilización similar o mejora del desenlace.

Linfoma No Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones relacionadas con la Infusión:

Acellbia se asoció con reacciones relacionadas con infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas podría ser clínicamente indistinguible a partir de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones que incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibilidad se describen a continuación. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de Acellbia y pueden observarse con ambas formulaciones.

Las reacciones relacionadas con la infusión severa con desenlace fatal se han reportado durante la utilización poscomercialización de la formulación intravenosa de Rituximab, con aparición entre los 30 minutos y las 2 horas después de iniciar la primera infusión IV de Rituximab. Se caracterizaron por eventos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características de síndrome de lisis tumoral además de fiebre, resfriados, temblores, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas severo se caracteriza por disneas severa, a menudo acompañada de broncoespasmos e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, temblores, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características de síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato de hidrogenasa (LDH) elevado y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de eventos tales como infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles en la radiografía de tórax. El síndrome frecuentemente se manifiesta dentro de la una o dos horas de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar pueden estar en mayor riesgo de mal desenlace y deben tratarse con mayor precaución. Los

pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquinas severo deben interrumpir inmediatamente la infusión y deben recibir tratamiento sintomático agresivo. Debido a que después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede presentarse deterioro, estos pacientes deben controlarse estrictamente hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado.

El tratamiento adicional de pacientes después de resolución completa de los signos y síntomas raramente conlleva a síndrome de liberación de citoquinas severo repetido.

Los pacientes con alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes como los pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas severo especialmente, deben tratarse únicamente con extrema precaución. Estos pacientes deben controlarse muy estrictamente durante la primera infusión. Deberá considerarse la utilización de una velocidad de infusión menor durante la primera infusión en estos pacientes o una división de la administración durante 2 días para el primer ciclo y los ciclos posteriores si el recuento de linfocitos aún continúa siendo $>25 \times 10^9/L$.

Reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en 77% de los pacientes tratados con Rituximab (incluido el síndrome de liberación de citoquinas acompañado por hipotensión y broncoespasmos en 10% de los pacientes). Estos síntomas son usualmente reversibles con interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides si se requiere. Ver síndrome de liberación de citoquinas para reacciones severas.

Se ha reportado reacciones anafilácticas y otras de hipersensibilidad después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. En contraste con el síndrome de liberación de citoquinas, se presentan reacciones de hipersensibilidad reales típicamente dentro de algunos minutos después de iniciada la infusión. Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponible para la utilización inmediata en caso de reacción alérgica durante la administración de Acellbia. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecer similares a manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Reacciones atribuidas a

hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia que las atribuidas a liberación de citoquinas.

Reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron infarto al miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda

Como puede presentarse hipotensión durante la administración de Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia.

Trastornos cardíacos:

Se han presentado angina de pecho, arritmia cardíaca como por ejemplo aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardiotoxicidad deben controlarse estrictamente.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Acellbia no es mielosupresor como monoterapia, deberá tenerse precaución cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuentos de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$ ya que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en 21 pacientes que fueron sometidos a trasplante de médula ósea autólogo y otros grupos de riesgos con función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Durante la terapia con Acellbia deberán realizarse exámenes de hemograma regulares, que incluyan el recuento de neutrófilos y plaquetas.

Infecciones:

Pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes, durante la terapia con Acellbia.

Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa (por ejemplo tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o

crónicas o con condiciones subyacentes, que puedan a demás predisponer los pacientes a infección seria.

Se han reportado casos de reactivación de la Hepatitis B en pacientes que reciben Rituximab incluida hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes se expusieron también a quimioterapias citotóxicas. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída es la refractaria sugiere que el tratamiento con Rituximab puede también empeorar el desenlace de las infecciones de Hepatitis B primarias. Deberá realizarse exámenes de detección del virus de la Hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, debe incluir el estado para HbsAg y el estado para HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. El paciente con Hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para Hepatitis B (ya sea para HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y controlarse y manejarse de acuerdo con los estándares médicos locales para evitar la reactivación de la hepatitis B. Sean reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante la utilización poscomercialización de Rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyético.

Inmunizaciones:

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas, después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado para pacientes con LNH y LLC y no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, puede reducirse las tasas de respuestas a las vacunas no vivas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron monoterapia con Rituximab cuando se comparaban con los controles sanos no tratados presentaron una tasa de respuesta menor a la vacunación con el antígeno de memoria del tétano (16% vs. 81%) y el neoantígeno de la Hemocianina de Lapa de California (HLC) (4% vs. 76% cuando se evaluó para aumento >2 veces en la titulación de anticuerpos). Para pacientes con LLC, se asumen resultados similares considerando las similitudes entre ambas enfermedades, pero esto no se ha investigado en ensayos clínicos.

Las titulaciones medias de anticuerpos preterapéuticos con respecto a un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubiola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con Rituximab.

Reacciones cutáneas:

Sean reportado para Rituximab reacciones cutáneas severas tales como Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de que se presente este evento, con sospecha de relación con Acellbia, el tratamiento deberá interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica:

Población no tratada previamente con Metotrexato (MTX) con artritis reumatoide

La utilización de Rituximab no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación riesgo-beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acellbia se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden deberse a la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico debe siempre administrarse antes de cada infusión de Acellbia. En la premedicación para artritis reumatoide, debe también administrarse premedicación con glucocorticoides antes de cada infusión de Acellbia con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en pacientes con artritis reumatoide en el entorno poscomercialización. En artritis reumatoide la mayoría de los eventos reportados relacionados con la infusión en los ensayos clínicos fueron de severidad leve a moderada. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, erupción urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción de infusión fue mayor después de la primera infusión que de la segunda infusión de algún ciclo de tratamiento. La incidencia de las RRI disminuye con los ciclos

posteriores. Las reacciones reportadas fueron usualmente reversibles con una reducción de la velocidad, o interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, suero fisiológico, intravenoso o broncodilatadores y glucocorticoides, si se requería. Deberá controlarse estrictamente los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y los que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de las RRI y las intervenciones requeridas, deberá interrumpirse de forma temporal o permanente Rituximab. En la mayoría de los casos, la infusión puede reiniciarse a una velocidad reducida en un 50% (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto completamente.

Deben estar disponibles para utilización inmediata medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, en caso de presentarse una reacción alérgica durante la administración de Acellbia.

No existen datos disponibles sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (Clase III de NYHA) o enfermedad cardiovascular severa no controlada. En los pacientes tratados con Rituximab, la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes que se vuelven sintomáticas, como por ejemplo Angina de pecho, se ha observado, así como fibrilación y aleteo auricular. Por tanto, en pacientes con antecedentes cardíacos conocidos, y que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicación cardiovasculares debido a las reacciones de infusión deberá considerarse antes del tratamiento con Acellbia y los pacientes deberán monitorearse estrictamente durante la administración. Como puede presentarse hipotensión durante la infusión con Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia. Las RRI en pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica fueron similares a las observadas en los pacientes con artritis reumatoide en los ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos:

Se ha presentado Angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben controlarse estrictamente.

Infecciones:

Con base en el mecanismo de acción de Acellbia y el conocimiento de que los linfocitos B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen mayor riesgo de infección después de la terapia con Acellbia. Durante el tratamiento con Rituximab pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes. Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, cuando los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización de Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que pueden además predisponer a los pacientes a infección seria, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulina antes de iniciar el tratamiento con Acellbia.

Los pacientes que reporten signos y síntomas de infección después del tratamiento con Acellbia deben evaluarse inmediatamente y tratarse de manera apropiada. Antes de administrar el ciclo siguiente del tratamiento con Acellbia, deberán reevaluarse los pacientes con relación al posible riesgo de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) después de la utilización de Rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide incluidos Lupus Sistémico Eritematoso (LSE) y vasculitis.

Infecciones de Hepatitis B:

Se han reportado casos de reactivación de la hepatitis B incluidos casos de desenlace fatal en pacientes con artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que estaban recibiendo Rituximab.

Deberá realizarse la detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, deberá incluirse el estado HBsAg y el estado HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y

deberán monitorearse y manejarse de acuerdo con las normas médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía:

Antes de cada ciclo de Acellbia deberá medirse los neutrófilos sanguíneos y de forma regular hasta los 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y una vez se observen signos o síntomas de infección

Reacciones cutáneas:

Se han reportado reacciones cutáneas severas como por ejemplo Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunos con desenlaces fatales durante el tratamiento con Rituximab. En caso de presentarse este evento con sospecha de relación con Acellbia, deberá interrumpirse el tratamiento de forma permanente.

Inmunización:

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las directrices de inmunización actuales antes de la terapia con Acellbia. La vacunación debe realizarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Acellbia.

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado. Por tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras se está bajo tratamiento con Acellbia o mientras los linfocitos B periféricos se encuentran disminuidos.

Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, pueden reducirse las tasas de respuesta a las vacunas no vivas. En un ensayo aleatorizado, los pacientes con artritis reumatoide tratados con Rituximab y metotrexato presentaron tasas de respuesta comparables para el antígeno de memoria del tétano (39% vs. 42%), reducción de las tasas para la vacuna polisacárida neumocócica (43% vs. 82% para al menos 2 serotipos de anticuerpos neumocócicos) y para el neoantígeno KLH (47% vs. 93%), cuando se administró 6 meses después de Rituximab en comparación con pacientes que únicamente recibieron metotrexato. Si son necesarias vacunas no vivas mientras está recibiendo la terapia de Acellbia, estas

deberán administrarse al menos 4 semanas antes de iniciar el siguiente ciclo Acellbia.

En la experiencia general de tratamiento repetido de Rituximab durante un año para la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con titulaciones de anticuerpos positivas contra *S. pneumoniae*, influenza, paperas, rubeola, varicela y toxoide del tétano generalmente fueron similares a la proporción en la línea base.

Utilización concomitante/secuencial de otros ARME en la artritis reumatoide:

El uso concomitante de Acellbia y terapias antirreumáticas diferentes a las establecidas bajo indicación y posología para artritis reumatoide no se recomienda.

Existen datos limitados de los ensayos clínicos para evaluar completamente la seguridad de la utilización secuencial de otros ARME (incluido los inhibidores del FNT y otros biológicos) después de la administración de Rituximab. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante no cambia cuando dichas terapias se utilizan en pacientes tratados previamente con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben observarse estrictamente con relación a signos de infección si se utilizan biológicos y/o ARME después de la terapia con Acellbia.

Cáncer:

Los medicamentos inmunológicos pueden aumentar el riesgo de cáncer. Con base en la experiencia limitada con Rituximab en paciente con artritis reumatoide los datos presentes no parecen sugerir aumento del riesgo de cáncer. Sin embargo, en este momento el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos no puede descartarse.

Reacciones adversas:

Experiencia con linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad global de Rituximab en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción, o tratamiento de

mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas frecuentemente en pacientes que estaban recibiendo Rituximab fueron RRI, que ocurrió en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuye sustancialmente con las infusiones posteriores y es menor del 1% después de 8 dosis de Rituximab.

Eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) se presentaron en aproximadamente 30-55% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH y en 30-50% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas u observadas fueron:

- RRI (incluido el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.

Otras RAM serias reportadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las frecuencias de las RA reportadas con Rituximab solo o en combinación con la quimioterapia se resumen en la Tabla 1. Dentro de cada grupo de frecuencia los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de seriedad. 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 desconocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia pos comercialización y para las cuales una frecuencia no puede estimarse, se listan bajo “desconocidas”.

Tabla 1 RAM reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización en pacientes, con LNH y LLC tratados con monoterapia/terapia de mantenimiento con Rituximab o en combinación con quimioterapia.

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	Sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infecciones de las vías respiratorias, infecciones fúngicas, infecciones de etiología desconocida, +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B		Infecciones virales serias infección por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	LMP	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	Anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio en los niveles IgM séricos ³	Neutropenia tardía ³

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión, angioedema	Hipersensibilidad		Anafilaxis	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	Trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiperglicemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareo, ansiedad	Disgeusia		Neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		Trastornos de lacrimación, conjuntivitis			Perdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y el laberinto		Acúfenos, dolor de oído				Perdida del oído ⁵

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos cardíacos		+Infarto de miocardio, arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardíacos	+Insuficiencia ventricular izquierda, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia	Trastorno cardíacos severos	Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (predominante mente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor de pecho, disnea, aumento de la tos, rinitis	Asma, bronquiolitisis obliterante, trastorno del pulmón, hipoxia	Enfermedad pulmonar intersticial	Insuficiencia respiratoria	Infiltración pulmonar

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	Agrandamiento del abdomen		Perforación gastrointestinal	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito, sarpullido, alopecia	Urticaria, sudoración, sudoración nocturna, trastornos cutáneos			Reacciones cutáneas ampollosas severas, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Hipertensión, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal	

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	fiebre, y resfriado, enastenia, decefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome de frío, +fatiga, +temblores, +falla multiorgánica	Dolor en el área de infusión			
Investigaciones	Disminución de los niveles IgG					

Los siguientes términos se han reportado como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportados con una incidencia similar o menor en los grupos de Rituximab en comparación con los grupos de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección de las vías urinarias, alteración sensorial, pirexia.

Se reportaron signos y síntomas que sugieran reacción relacionada con infusión en más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos, y fueron observados principalmente durante la primera infusión, usualmente durante la primera o dos horas. Estos síntomas principalmente incluyeron fiebre, resfriado y escalofríos. Otros síntomas incluyeron rubefacción, angioedema, broncoespasmos, vomito, náuseas, urticaria/erupción, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características de síndrome de lisis tumoral. Se presentaron varias reacciones relacionadas con la infusión (como por ejemplo broncoespasmo, hipotensión) hasta en el 12% de los casos. En algunos casos se reportaron reacciones adicionales como infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Se reportaron exacerbaciones de condiciones cardíacas preexistentes tales como anginas de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, falla multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria a frecuencias menores o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones posteriores y es <1% de los pacientes en el ciclo octavo del tratamiento (que contiene) Rituximab.

Experiencia en artritis reumatoide:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de Rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización.

El perfil de seguridad de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) moderada a severa se resume en las siguientes secciones. Los ensayos clínicos de más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que variaron entre 6 meses y más de 5 años; aproximadamente más de 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento con más de 1000 que habían recibido 5 o más ciclos. La información de seguridad recolectada durante la experiencia poscomercialización refleja el perfil de reacciones adversas observado en los ensayos clínicos de Rituximab.

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de Rituximab con un intervalo de separación de dos semanas además de metotrexato (10-25 mg/semanas). Las infusiones de Rituximab fueron administradas después de infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes también recibieron tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan, en orden decreciente de seriedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas como consecuencia de la administración de Rituximab fueron las RRI. La incidencia global de las RRI en los ensayos clínicos fue 23% con la primera infusión y disminuyó con las infusiones posteriores. Las RRI serias fueron poco frecuentes (0,5% de

los pacientes) y fueron observadas predominantemente durante el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR para Rituximab, se ha reportado Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y se ha reportado reacción similar a la enfermedad del suero durante la experiencia pos comercialización.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización que ocurrieron en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo Rituximab.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías urinarias	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta			LMP, reactivación de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Neutropenia		Neutropenia tardía	Reacción similar a la enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	Aleteo auricular
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión		Reacciones relacionadas con la infusión		
Trastornos generales y condiciones en el área de administración	(Hipertensión, náusea, erupción, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema)		(Edema generalizado, broncoespasmos, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoides)		

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos metabólicos y nutricionales		Hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	parestesia, migraña, mareo, ciática			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia			Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Trastorno psiquiátrico		Depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración en la boca, dolor abdominal superior.			
Trastornos musculoesqueléticos		Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Investigaciones	Disminución de los niveles de IgM	Disminución de los niveles de IgM			

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamientos se han asociado con perfiles de RAM similares observado después de la primera exposición. La frecuencia de todos las RAM después de la primera exposición a Rituximab fue la más alta durante los primeros 6 meses y disminuyó de ahí en adelante. Estas estuvieron representadas principalmente por las RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de la AR y las infecciones, todas ellas fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las RAM más frecuentes después de recibir Rituximab en los estudios clínicos fueron las RRI. Entre los 3189 pacientes tratados con Rituximab, 1135 (36%) experimentaron al menos una RRI, 733/3189 (23%) de ellos experimentaron una RRI después de la primera infusión de la primera exposición a Rituximab. La incidencia de las RRI disminuyó en las infusiones posteriores. En los ensayos clínicos, menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron RRI seria. No existieron RRI Grado 4 CTC y ninguna muerte debida a las RRI en los ensayos clínicos. La proporción de

eventos Grado 3 CTC y de RRI que conllevaron a el retiro disminuyeron por ciclo y fueron raras desde el ciclo 3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en el entorno poscomercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de Rituximab más rápida en pacientes con artritis reumatoide, los pacientes con AR activa moderada a severa que no experimentaron una RRI seria durante o dentro de las 24 horas de su primera infusión estudiada se les permitió recibir infusión intravenosa de 2 horas de Rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción seria a la infusión a una terapia biológica para AR se excluyeron del ingreso al estudio. La incidencia, los tipos y la severidad de las RRI fueron consistentes con las observadas históricamente. Ninguna RRI seria fue observada.

Interacciones:

Existen datos limitados sobre interacciones medicamentosas con Rituximab. Actualmente, existen datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas con Acellbia.

En los pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab no parece tener efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no existe efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La coadministración con metotrexato no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con titulaciones de anticuerpos humanos anti-ratón o anticuerpos humanos antiquméricos (HAMA/HACA) pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando se tratan con otros anticuerpos monoclonales diagnostico o terapéuticos.

De los pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un ARME biológico después de Rituximab. En estos pacientes la tasa de infección clínicamente relevante mientras se encontraba en tratamiento con Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes-año en comparación con 4,97 por 100 pacientes-año después del tratamiento con el ARME biológico.

Dosificación y Grupo Etario:

Es importante comprobar las etiquetas de los productos medicinales para asegurar que la formulación adecuada se le está dando al paciente, según lo prescrito.

Linfoma no-Hodgkin (linfoma folicular no Hodgkin):

Terapia combinada

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con la quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o en recaída / refractaria con linfoma folicular es de 375 mg / m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Acellbia debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia si aplica.

Terapia de mantenimiento

- Linfoma folicular no tratado previamente

La dosis de Acellbia recomendada para ser usada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular no tratado previamente quienes han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg/m² por superficie de área una vez cada 2 meses (iniciando 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

- Linfoma folicular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular reincidente / refractario que han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta que progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años

Monoterapia

- Linfoma folicular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia usado como tratamiento de inducción en monoterapia para pacientes adultos con estadio III-IV linfoma folicular que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída

después de la quimioterapia es: 375 mg / m² de superficie corporal, administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. Para retratamiento con Acellbia monoterapia para pacientes que han respondido al tratamiento previo con la monoterapia de Rituximab para linfoma folicular reincidente / refractario, la dosis recomendada es: área de superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no Hodking difuso de células B grandes:

Acellbia se debe utilizar en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es 375 mg/ m² de superficie corporal, administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos después de la infusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. La seguridad y eficacia de Rituximab no se han establecido en combinación con otras quimioterapias en linfoma de Hodgkin difuso de células B grandes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento:

No se recomienda la reducción de dosis de Acellbia. Cuando Acellbia es administrado en combinación con quimioterapia, las reducciones de dosis estándar para medicamentos quimioterapéuticos deben ser aplicadas.

Leucemia linfocítica Crónica:

Se recomienda profilaxis con hidratación y administración de uricostáticos a partir de 48 horas antes de comenzar el tratamiento adecuado para los pacientes con LLC para reducir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos son > 25 x 10⁹ / L se recomienda administrar prednisona / prednisolona 100 mg por vía intravenosa poco antes de la infusión con Acellbia para disminuir la velocidad y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y / o síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente y en recaída / refractaria es 375 mg / m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg / m² de superficie corporal administrada el día 1 de cada subsecuente ciclo de 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión Acellbia.

Artritis Reumatoide:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

Un curso de Acellbia consta de dos infusiones intravenosas 1.000 mg. La dosis recomendada de Acellbia es 1.000 mg por infusión intravenosa seguida de una segunda infusión intravenosa 1,000 mg dos semanas más tarde.

La necesidad de nuevos cursos deben ser evaluados 24 semanas siguiendo el curso anterior. El retratamiento se debe dar en ese momento si la actividad de la enfermedad residual permanece, de lo contrario el retratamiento debe retrasarse hasta que vuelva actividad de la enfermedad.

Los datos disponibles sobre la eficacia de Rituximab sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 16 - 24 semanas de un curso de tratamiento inicial. La continuación del tratamiento debe ser considerado cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

La dosis recomendada de Acellbia para la inducción de la terapia de remisión de Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica es la superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total).

Se recomienda anafilaxis para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) para pacientes con Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica durante y seguido al tratamiento con Acellbia, como sea apropiado.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Rituximab en niños menores a 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos (ancianos mayores a 65 años).

Vía de administración: Intravenosa IV

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10-5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir dado que no se ajusta al presente concepto.

En cuanto al PGR el interesado debe allegar junto con la solicitud de Registros Sanitarios, una versión actualizada que contenga:

- Descripción detallada de la aplicabilidad local del Programa de seguimiento extendido a pacientes con desordenes linfoproliferativos que recibieron rituximab JSC BIOCAD en práctica ruinaría ALYMPHA.
- Descripción detallada de la inclusión de seguimiento extendido a pacientes que reciben rituximab JSC BIOCAD, en indicaciones diferentes a desordenes linfoproliferativos tales como: artritis reumatoidea, granulomatosis con polinagitis y poliangitis microscópica, ya que son indicaciones que el interesado está solicitando aprobar.
- Descripción detallada de las estrategias que se van a emplear en el nivel local para cumplir con lo propuesto en el PGR relacionado con el Intercambio de información con médicos prescriptores, visitas, llamadas contactos médicos regionales, información a través de brochures, en donde se debe hacer seguimiento a riesgos identificados debe darse información de riesgos potenciales e información faltante.

Adicionalmente, se recuerda que el PSUR/PBRER sea allegado en los tiempos establecidos por normas ICH, en la etapa post-comercialización, de ser aprobado el producto en el país y la actualización del PGR en el momento en el que haya algún cambio en la información del producto post-comercialización.

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

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

3.2.2.3 ILARIS® SOLUCIÓN INYECTABLE 150 MG/ ML

Expediente : 20135091
Radicado : 2017148581
Fecha : 12/10/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

Composición: Cada mL de Solución Inyectable contiene 150 mg de Canakinumab.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Ilaris (canakinumab) es un inhibidor de la interleucina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios, cuando no hay respuesta adecuada al tratamiento con la terapia antiinflamatoria:

Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)
Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colchicina está contraindicada, no se tolera o no da lugar a una respuesta adecuada.

Ilaris está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Still activa, incluida la enfermedad de Still del adulto (AOSD), y la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) en pacientes mayores de 2 años de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad confirmada a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:**Infecciones**

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

En pacientes con, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (AOSD y SJIA) no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris si presentan infecciones activas que necesiten intervención médica.

Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con Ilaris. No se puede descartar que exista una relación causal entre Ilaris y tales acontecimientos.

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

En aproximadamente el 12% de los pacientes con CAPS a los que se les realizó la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) en ensayos clínicos, la prueba de seguimiento dio resultado positivo durante el tratamiento con Ilaris sin que se observasen indicios clínicos de infección tuberculosa latente o activa.

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón γ (IGRA) o una radiografía de tórax (pueden existir recomendaciones locales al respecto). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente,

pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL-1).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2300 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones severas de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris.

Neutropenia

Se ha observado neutropenia con fármacos inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutropenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

Síndrome de activación macrofágica (pacientes con enfermedad de Still)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno potencialmente mortal que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con enfermedad de Still, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la enfermedad de Still, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con SJIA, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 2300 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 250 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, AIJIS, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL1B, y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase o la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris.

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

Un total de 169 pacientes adultos y pediátricos con TRAPS, HIDS/MKD y FMF recibieron Ilaris en un ensayo clínico pivotal de fase III que consistió en un período de selección de 12 semanas (Parte I) y un período de tratamiento aleatorizado con doble enmascaramiento y comparación con placebo de 16 semanas (Parte II). Los pacientes tratados con Ilaris recibieron 150 mg por vía subcutánea o 2 mg/kg si pesaban ≤ 40 kg. En la Tabla 2 se muestran los datos de toxicidad de Ilaris comparándolos con los de los pacientes que recibieron placebo desde el período de tratamiento de 16 semanas (Parte II). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 2 Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas procedentes del ensayo clínico pivotal sobre síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)

periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)			
Reacciones adversas (COAS)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF		Frecuencia combinada
	ILARIS N=169 n (%)	Placebo N=91 n (%)	
Infecciones e infestaciones			
Infecciones (p. ej., <u>rino</u> faringitis, sinusitis, infección (vímica) de las vías respiratorias altas, amigdalitis, rinitis, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección <u>ótica</u> , gastroenteritis, faringitis, neumonía, candidiasis <u>vulvovaginal</u> , etc.).	72 (42,6%)	14 (15,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Reacciones en el lugar de la inyección ¹	17 (10,1%)	2 (2,2%)	Muy frecuente
Pruebas complementarias			
Disminución del número de neutrófilos (≥ Grado 2) ²	11 (6,5%)	3 (3,8%)	Frecuente
Disminución del número de plaquetas (≥ Grado 2) ³	1 (0,6%)	0 (0,0%)	Infrecuente

¹ Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio.

² Basado en 168 pacientes tratados con ILARIS y 79 pacientes que recibían placebo. Un paciente tuvo una infección de las vías respiratorias altas leve.

³ Basado en 169 pacientes tratados con ILARIS y 80 pacientes que recibían placebo. No se asoció con hemorragia.

Infecciones e infestaciones

Las infecciones de las vías respiratorias altas (24,9%) supusieron más de la mitad de los eventos notificados, seguidas de las infecciones óticas y las infecciones pulmonares y de las vías respiratorias bajas (4,1% respectivamente).

Población pediátrica

Entre los pacientes tratados con Ilaris, había 102 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Ilaris entre los pacientes pediátricos y la población general.

Enfermedad de Still

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 324 pacientes con SJIA de entre 2 y <20 años de edad, de los que 293 tenían entre 2 y <16 años, 21 tenían entre 16 y <18 años y 10 tenían entre 18 y <20 años. La seguridad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios pivotaes de fase III (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.0). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente

convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3 **Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos pivotales de pacientes con SJIA**

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II				
	Ilaris N=177 n (%)	Ilaris N=50 n (%)	Placebo N=50 n (%)	Ilaris N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rinofaringitis , infección [viral] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastorno gastrointestinal						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Reacciones en el lugar de la inyección*						
Leve	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio

En un subgrupo de pacientes con SJIA de 16 a 20 años (N=31), el perfil toxicológico de ILARIS concordó con el observado en pacientes con SJIA menores de 16 años. A tenor de los artículos publicados, se prevé que el perfil toxicológico en los pacientes con AOSD sea semejante al observado en los pacientes con SJIA.

Anomalías de laboratorio (SJIA)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($<LIN$ y $>75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT) $>3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris (el 4,1%) y 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes mayores de 65 años no presenta diferencias significativas con respecto al de los pacientes más jóvenes.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-1 β , pueden inhibir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración de la sustancia activa y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual.

En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad.

La administración de otro bloqueante de la IL1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben administrarse simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo

posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de canakinumab (Ilaris) no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humorales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

Vía de administración:

Inyección subcutánea.

TRAPS, HIDS/MKD, FMF y enfermedad de Still (AOSD y SJIA)

Tras recibir las instrucciones pertinentes sobre la técnica de inyección, los pacientes (o sus cuidadores) pueden inyectar Ilaris si el médico lo considera conveniente y con supervisión médica, si procede.

Dosificación y Grupo etario:

Posología en el TRAPS

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Posología en el HIDS/MKD

En los pacientes con HIDS/MKD, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Posología en la FMF

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Posología en la enfermedad de Still (AOSD y SJIA)

En los pacientes con enfermedad de Still (AOSD y SJIA) que pesen ≥7,5 kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es previsible que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con, TRAPS, HIDS/MKD y FMF menores de 2 años de edad. Se dispone de escasos datos en pacientes con y HIDS/MKD menores de 2 años.

SJIA

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Bogotá

Principal: Cra 10 N° 64 - 28

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co



No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con SJIA menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Historial comercial: N/A

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017148581

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados con la sustancia activa y el producto terminado los cuales se detallaran en el acto administrativo.

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión del riesgo el interesado debe diligenciar en idioma español la información solicitada en el formato de presentación y así mismo debe allegar el programa de seguimiento a pacientes.

**3.2.2.4 ARYOSEVEN™ 1.2 mg (60 KIU)
ARYOSEVEN™ 2.4 mg (120 KIU)
ARYOSEVEN™ 4.8 mg (240 KIU)**

Expediente : 20124100
Radicado : 2017029501 / 2017137490
Fecha : 22/09/2017
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S.
Fabricante : AryoGen Pharmed

Composición:
™ 1.2 mg (60 KIU) Polvo y disolvente para solución inyectable

AryoSeven™ 2.4 mg (120 KIU) Polvo y disolvente para solución inyectable
AryoSeven™ 4.8 mg (240 KIU) Polvo y disolvente para solución inyectable

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Indicaciones: AryoSeven está indicado para el tratamiento de los episodios y el manejo perioperatorio de sangrado en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos, para los siguientes grupos de pacientes:

- Los pacientes con hemofilia congénita A o B con inhibidores o que se espera que tengan una elevada respuesta anamnésica al factor VIII o la administración de factor IX
- Los pacientes con hemofilia adquirida
- Los pacientes con deficiencia de FVII congénita
- Los pacientes con Enfermedad de Glanzmann con refractariedad a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas

Contraindicaciones: AryoSeven (Factor de coagulación VIIa (Recombinante)) no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a AryoSeven o cualquiera de los componentes de AryoSeven. AryoSeven está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas de ratón, hámster, o de los bóvidos.

Precauciones y Advertencias: • Los eventos tromboembólicos: eventos trombóticos arteriales y venosos serios tras la administración de factor VIIa (recombinante) se han reportado. Discutir los riesgos y explicar los signos y síntomas de eventos trombóticos y tromboembólicos a los pacientes que van a recibir el factor VIIa (recombinante). Controlar a los pacientes en busca de signos y síntomas de la activación del sistema de coagulación y de la trombosis. Todos los pacientes que reciben factor VIIa deberían ser monitorizados para detectar signos y síntomas de la activación del sistema de coagulación o trombosis; eventos trombóticos pueden incrementarse debido al factor tisular circulante o de predisposición coagulopatía en los pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID), la enfermedad aterosclerótica avanzada, la septicemia, lesión por aplastamiento, el tratamiento concomitante con concentrados de complejo de protrombina activados o no activados o no controlada la hemorragia postparto. Utilizar con precaución en pacientes con un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas (por ejemplo, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad hepática, DIC, inmovilización postoperatoria, los pacientes de edad avanzada, y neonatos). La disminución de la dosis o la interrupción se justifica con coagulación intravascular confirmado o presencia de trombosis clínica.

- Las reacciones de hipersensibilidad: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, se han reportado con el uso. Utilizar con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida al ratón, hámster, proteínas bovinas, el factor VIIa y cualquier componente del producto. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, deje de utilizar y administrar el tratamiento adecuado; considerar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos de continuar el tratamiento con el factor VIIa. En caso de shock, se aplicará el tratamiento médico estándar para el choque. Los pacientes deben ser informados de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad. Si aparecen estos síntomas, el paciente debe aconsejar que deje de utilizar el producto inmediatamente y contactar con su médico.
- Sangrado Severo: En caso de sangrado grave el producto se debe administrar preferentemente en hospitales especializados en el tratamiento de pacientes con hemofilia, o si no es posible, en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia. Si el sangrado no se mantiene bajo control, la atención hospitalaria de emergencia es obligatoria. Los pacientes / cuidadores deben informar al médico / se recomienda la supervisión de hospital en el momento más temprano posible sobre cualquier uso de AryoSeven.
- La formación de anticuerpos: En pacientes con deficiencia de factor VII, si la actividad del factor VIIa no alcanza el nivel esperado o el tiempo de protrombina no es el correcto, o la hemorragia no es controlada (con las dosis recomendadas), se debe sospechar de la formación de anticuerpos y se debe realizar el análisis de anticuerpos. El tiempo de protrombina (PT) y la actividad coagulante del factor VII deben medirse antes y después de la administración del medicamento en pacientes con deficiencia de factor VII. La trombosis se ha informado en pacientes con deficiencia de FVII que reciben Factor VIIa durante la cirugía, pero el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con AryoSeven es desconocido.

Reacciones Adversas:

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Formación del anticuerpo inhibidor

Hasta la fecha, no ha habido informes de anticuerpos inhibidores contra AryoSeven o rFVIIa en pacientes con hemofilia A o B. El desarrollo de anticuerpos inhibidores de rFVIIa se ha informado en un registro observacional post-comercialización de los pacientes con deficiencia congénita de FVII. Hay posibilidad de la formación de anticuerpos contra AryoSeven en pacientes con deficiencia de factor VII. En los ensayos clínicos de pacientes con deficiencia de

factor VII, la formación de anticuerpos contra el rFVIIa es la única reacción adversa al fármaco informado (frecuencia: frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)). En algunos casos, los anticuerpos mostraron efecto inhibidor in vitro. Los factores de riesgo que pueden haber contribuido al anticuerpo desarrollo, incluido el tratamiento previo con plasma humano y / o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen FVII. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con AryoSeven deben ser monitorizados para detectar anticuerpos del factor VII sobre todo si no se logra la respuesta terapéutica deseada.

Los eventos tromboembólicos - arterial y venoso

Existe una preocupación acerca de los eventos tromboembólicos cuando rFVIIa se utiliza en condiciones fuera de las indicaciones aprobadas. Algunos informes han mostrado un mayor riesgo de trombosis cuando se administró rFVIIa fuera de las indicaciones aprobadas. En estas condiciones, los acontecimientos tromboembólicos arteriales son comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$).

Un mayor riesgo de eventos adversos tromboembólicos arteriales (ver tabla: trastornos vasculares) (5,6% en los pacientes tratados con rFVIIa en comparación con el 3,0% en los pacientes tratados con placebo) se ha demostrado en un metaanálisis de los datos agrupados en los ensayos controlados con placebo realizados fuera de las actuales indicaciones aprobadas en diversos entornos clínicos, cada una de estos tiene pacientes con distintas características y, por tanto, diferentes perfiles de riesgo subyacentes.

La seguridad y eficacia de AryoSeven no se han establecido fuera de las indicaciones aprobadas de rFVIIa.

Otras poblaciones especiales

Los pacientes con hemofilia adquirida

Los ensayos clínicos llevados a cabo en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, mostraron que ciertas reacciones adversas al fármaco fueron más frecuentes (1% basado en episodios de tratamiento): eventos arteriales tromboembólicos (oclusión de la arteria cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolia pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náuseas, pirexia, erupción eritematosa e investigación del aumento de los niveles de productos de degradación de la fibrina

La notificación de sospechas de reacciones adversas debe informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento.

Se les pide a los profesionales sanitarios para reportar cualquier sospecha de reacción

Interacciones: En pacientes con LLC la administración concomitante de MabThera y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del MabThera.

La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de MabThera en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de MabThera. Durante el tratamiento con MabThera, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y / o trastornos de la coagulación. Las dosis y la frecuencia de inyección deben adaptarse en cada paciente de acuerdo con la condición.

Posología

La hemofilia A o B con inhibidores o con una respuesta esperada que tengan una elevada anamnéstica

Dosis

Episodios de sangrado: 90 mg / kg cada 2 horas hasta que se logre la hemostasia o hasta que el tratamiento se juzga insuficiente. Las dosis entre 35 y 90 g / kg han utilizado con éxito en ensayos clínicos. La dosis, el intervalo y la duración de la terapia pueden ser ajustadas en base a la gravedad de la hemorragia y el grado de hemostasis logrado. Para los pacientes que sufren hemorragias graves, la dosis debe continuarse a intervalos de 3 a 6 horas después de lograr la hemostasia y la duración de la dosificación debe reducirse al mínimo.

El tratamiento perioperatorio: 90 mg / kg inmediatamente antes de la cirugía (dosis adicionales de bolo se puede administrar para una cirugía mayor si se requiere);

repetir a intervalos de 2 horas durante la duración de la cirugía. Para una cirugía menor, continúe 90 mg / kg cada 2 horas durante 48 horas, luego cada 2 a 6 horas hasta que se curen. Para una cirugía mayor, continuará 90 mg / kg cada 2 horas durante 5 días, luego cada 4 horas hasta que se curen.

La deficiencia congénita de factor VII:

Dosis

Episodios de sangrado: 15 a 30 mg / kg cada 4 a 6 horas hasta que se logre la hemostasia. Dosis tan bajas como 10 mg / kg han sido eficaces.

El tratamiento perioperatorio: 15 a 30 mg / kg inmediatamente antes de la cirugía; repetir cada 4 a 6 horas para la duración de la cirugía y hasta que la hemostasia sea lograda. Dosis tan bajas como 10 mg / kg han sido eficaces.

Hemofilia adquirida

Dose

Sangrado episodios: 70 a 90 mg / kg cada 2 a 3 horas hasta que se logre la hemostasia

El tratamiento perioperatorio: 70 a 90 mg / kg inmediatamente antes de la cirugía; repetir cada 2 a 3 horas para la duración de la cirugía y hasta la hemostasia logra.

Enfermedad de Glanzmann:

Dosis

Los episodios hemorrágicos (refractarios a las transfusiones de plaquetas): 90 mg / kg cada 2 horas hasta que se logre la hemostasia.

El tratamiento perioperatorio: 90 g / kg inmediatamente antes de la cirugía; repetir a intervalos de 2 horas durante la duración de la cirugía. Continuar 90 g / kg cada 2 a 6 horas para evitar la hemorragia postoperatoria.

Nota: Las dosis más altas infundida promedio (mediana de 100 mg / kg) se observaron en los pacientes quirúrgicos que tenían refractariedad clínica con o sin anticuerpos específicos plaquetarios en comparación con aquellos con nola tenían.

Población pediátrica

La hemofilia A o B con inhibidores:

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque los niños el aclaramiento es más rápido que los adultos. Por lo tanto, pueden ser necesarias dosis mayores de rFVIIa en

pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones plasmáticas similares en pacientes adultos

La deficiencia congénita de factor VII:

La dosis y la frecuencia de las inyecciones para la profilaxis deben basarse en la respuesta clínica y adaptarse a cada individuo

Vía de Administración: Administrar la solución como una inyección de bolo intravenosa durante 2 - 5 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. 2017010051 emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017029501

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, ya que no se exponen argumentos que justifiquen la alta frecuencia de reacciones advertencias serias que se presentan en el estudio clínico presentado, y que pueden afectar el balance riesgo beneficio del producto, así como la información relacionada con los subproductos presentes en el preparado.

Así mismo, en cuanto al Plan de gestión de riesgos, se considera que le hace falta robustez al plan de farmacovigilancia y a las medidas de minimización del riesgo, dada la naturaleza de la molécula y la población objetivo.

3.2.3 RENOVAIONES

3.2.3.1. NOVOLIN® R 100 U.I. /mL

Expediente : 38292
Radicado : 2017005329 / 2017134626
Fecha : 18/09/2017

Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Humana ADNr

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Novolin® R está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hiperglucemia:

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia.

Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia:

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas:

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca

(fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® R de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® R, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en la zona de inyección:

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® R.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.

Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® R no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina:

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema.

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre.

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación

Lipodistrofia

Es poco común que se reporte la lipodistrofia. La lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección

Interacciones: Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Fármacos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

Vía de administración: Para uso subcutáneo o intravenoso.

Dosificación y grupo etario: La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

30 minutos después de haber aplicado la inyección, el paciente deberá ingerir alimentos que contengan carbohidratos.

Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las

enfermedades concomitantes de hígado, riñón o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: El producto se encuentra aprobado en 143 países y es actualmente comercializado en 136 países incluyendo Estados Unidos de América, países miembros de la Comunidad Económica Europea, Australia, Brasil, China, Japón y Rusia.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010121 emitido de acuerdo al concepto del Acta No. 08 de 2017 numeral 3.1.3.5., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión STF 2011- 8-0201-50-011-1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.3.5., 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 contiene 100UI de Insulina Humana ADNr

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Novolin® R está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hiperglucemia:

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia.

Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia:

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas:

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina

humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® R de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® R, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en la zona de inyección:

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® R.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.

Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® R no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina:

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema.

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre.

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación

Lipodistrofia

Es poco común que se reporte la lipodistrofia. La lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección

Interacciones: Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Fármacos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

Vía de administración: Para uso subcutáneo o intravenoso.

Dosificación y grupo etario: La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

30 minutos después de haber aplicado la inyección, el paciente deberá ingerir alimentos que contengan carbohidratos.

Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del

paciente. Las enfermedades concomitantes de hígado, riñón o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión STF 2011- 8-0201-50-011-1

3.2.3.2. LUCENTIS ® 10 mg /mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19977793
Radicado : 2017043907 / 2017139937
Fecha : 27/09/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein A.G.

Composición: Cada vial con 0.23mL contiene 2.3 mg 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 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–);
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias: Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea
Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

Episodios tromboembólicos arteriales

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

Inmunogenia

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

Tratamiento bilateral

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

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.

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 ranibizumab de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo iatrogénico.

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 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 (véase el

apartado Ensayos CLÍNICOS). 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 MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en el ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE), en el que participaron 224 pacientes con disfunción visual por NVC secundaria a MP a los que se trató con ranibizumab (véase el apartado ENSAYOS CLÍNICOS).

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

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).

Interacciones:

No se han efectuado estudios de interacción propiamente dichos.

En los pacientes que recibieron Lucentis en ensayos clínicos sobre el tratamiento del deterioro visual debido a EMD, el resultado, en lo que respecta a la agudeza visual o el espesor de la retina central, no se vio afectado por el tratamiento concurrente con tiazolidindionas.

El uso conjunto de la fotocoagulación con láser y Lucentis en el EMD y la ORVR se aborda en los apartados ensayos clínicos y posología y modo de administración.

Vía 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 periorcular, los párpados y la superficie ocular.

Consúltese en el apartado instrucciones de uso y manejo la información sobre la preparación de Lucentis.

Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis 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.

Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), el deterioro visual debido a EMD o a edema macular secundario a OVR, y el deterioro visual debido a NVCsecundaria a MP.

El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la afección.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la afección, 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 o la angiofluoresceingrafía).

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 afección o un deterioro de la visión. 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 afección, se acortará debidamente.

En el tratamiento del deterioro visual debido 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.

Poblaciones especiales

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.

Disfunción renal

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

Pacientes pediátricos

Ante la falta de datos de inocuidad y eficacia, no se recomienda el uso de Lucentis en los niños y adolescentes.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial de Venta: Lucentis® fue registrado en USA el 30-Jun-2006 y en Europa el 22-Jan-2007 y es actualmente comercializado en 119 países en las diferentes indicaciones aprobadas. Ver Clinical Overview accompanied by Clinical Expert Statement adjunto.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010716 emitido con base en el concepto del Acta No. 14 de 2017 numeral 3.1.3.11., con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.3.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial con 0.23mL contiene 2.3 mg 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 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–);
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias: Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

Episodios tromboembólicos arteriales

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que

recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

Inmunogenia

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

Tratamiento bilateral

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

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.

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 ranibizumab de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo iatrogénico.

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 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 OVR 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 MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en el ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE), en el que participaron 224 pacientes con disfunción visual por NVC secundaria a MP a los que se trató con ranibizumab.

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

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).

Interacciones:

No se han efectuado estudios de interacción propiamente dichos.

En los pacientes que recibieron Lucentis en ensayos clínicos sobre el tratamiento del deterioro visual debido a EMD, el resultado, en lo que respecta a la agudeza visual o el espesor de la retina central, no se vio afectado por el tratamiento concurrente con tiazolidindionas.

El uso conjunto de la fotocoagulación con láser y Lucentis en el EMD y la ORVR se aborda en los apartados ensayos clínicos y posología y modo de administración.

Vía 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.

Consúltase en el apartado instrucciones de uso y manejo la información sobre la preparación de Lucentis.

Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis 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.

Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), el deterioro visual debido a

EMD o a edema macular secundario a OVR, y el deterioro visual debido a NVCsecundaria a MP.

El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la afección.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la afección, 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 o la angiofluoresceingrafía).

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 afección o un deterioro de la visión. 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 afección, se acortará debidamente.

En el tratamiento del deterioro visual debido 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.

Poblaciones especiales

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.

Disfunción renal

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

Pacientes pediátricos

Ante la falta de datos de inocuidad y eficacia, no se recomienda el uso de Lucentis en los niños y adolescentes.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 11.3.14.0.N10

3.2.3.3. FACTANE® 500 U.I.

Expediente : 20022583
Radicado : 2017045017/ 2017148045
Fecha : 12/10/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 500UI de Factor VIII de coagulación humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: El factor VIII de coagulación humano está indicado para el tratamiento y la prevención de las hemorragias o en situaciones quirúrgicas donde el déficit en factor VIII (hemofilia A), en pacientes tratados o no anteriormente que no presentan inhibición contra el factor VIII.

El tratamiento puede ser continuado por los pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) a niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (UB) si la respuesta clínica persiste y los niveles de del factor VIII circulante aumentan.

El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento de inhibidores por inducción de tolerancia inmune.

Factane no contiene factor de von Willebrand en cantidad suficiente para ser utilizado en la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Factane está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los constituyentes de la preparación.

Precauciones y Advertencias: La terapia de sustitución con factor VIII de coagulación humano para tratar la hemofilia A en pacientes sin y especialmente con inhibidores del factor VIII debe ser gestionada o supervisada por un especialista en hemofilia.

Como cualquier producto intravenoso de proteínas, es posible que se presenten reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad.

Se les debe informar a los pacientes de los signos de las reacciones de hipersensibilidad incluyendo salpullido, urticaria generalizada, urticaria, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se presenten estos síntomas, se debe interrumpir su administración inmediatamente. En caso de shock, debe administrarse el tratamiento médico estándar correspondiente.

Las fórmulas indicadas anteriormente para el cálculo de la posología sirven para obtener una estimación de la dosis necesaria. Sin embargo, se recomienda encarecidamente realizar periódicamente los análisis de laboratorio adecuados para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles plasmáticos de factor VIII deseados. En el caso de intervenciones de cirugía mayor, se debe monitorizar la terapia de sustitución con precisión mediante pruebas de coagulación.

Si no se obtienen los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando las dosis adecuadas de factor de coagulación humano VIII, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos que neutralizan el factor VIII). A continuación, se debe comprobar la presencia de inhibidores en el plasma y cuantificar los niveles de inhibidores en unidades internacionales mediante pruebas de laboratorio adecuadas, en particular en pacientes no tratados previamente, denominados PUP (del inglés previously untreated patients).

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse por completo la aparición de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a agentes patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección de los donantes mediante una entrevista médica y el cribado de cada donación para la detección de los tres virus patogénicos principales: VIH, VHB y VHC.
- El análisis de los pool de plasma para detectar material genómico del virus de la hepatitis C.
- El uso de procedimientos de eliminación o inactivación vírica durante el proceso de producción previamente validados a través de virus modelo y considerados eficaces frente a VIH, VHB, VHC parvovirus B19 y VHA.

Los procedimientos de eliminación o inactivación vírica pueden tener un valor limitado frente a ciertos virus especialmente resistentes, como el parvovirus B19.

Se recomienda vacunar adecuadamente (hepatitis A y hepatitis B) a los pacientes tratados con Factane

Reacciones adversas: La formación de anticuerpos neutralizadores (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A que puede dar lugar a una respuesta clínica insuficiente.

Durante los ensayos clínicos con factor VIII de coagulación humano de LFB-BIOMEDICAMENTS (versión no nanofiltrada) realizados en 104 pacientes no tratados previamente que presentaban niveles de FVIII:C < 1%, 15 pacientes desarrollaron inhibidores (14,4%), de los cuales 5 lo hicieron con niveles superiores a 5 BU.

No aparecieron inhibidores en 32 pacientes con hemofilia grave previamente tratados durante por lo menos seis meses en el curso de ensayos clínicos realizados con Factane.

No se dispone de datos de pacientes no tratados anteriormente relativos al uso de Factane (factor VIII nanofiltrado).

El estado de los pacientes tratados con factor de coagulación humano VIII se debe monitorear cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y los ensayos de laboratorio adecuados.

Raramente se observa la aparición de alergias o de reacciones anafilácticas (incluyendo shock).

La frecuencia de las reacciones adversas se evaluaron de acuerdo a la siguiente especificación de frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), frecuente ($\geq 1/1000$ a $1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10000$), desconocido (no se pudo calcular de acuerdo a los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmune

Frecuencia desconocida: hipersensibilidad, shock anafiláctico

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia desconocida: inquietud

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia desconocida: dolor de cabeza, letargia, hormigueo

Trastornos cardíacos

Frecuencia desconocida: Taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuencia desconocida: Hipotensión, sofocos

Trastornos respiratorios torácicos y mediastinales

Frecuencia desconocida: disnea, sibilancias

Trastornos Gastrointestinales

Frecuencia desconocida: náusea, vómito

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuencia desconocida: prurito, eritema, urticaria, angioedema

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Frecuencia desconocida: opresión en el pecho, edema local, edema generalizado, dolor en el lugar de la infusión, escalofríos, astenia

Investigaciones

Frecuencia desconocida: Fiebre

Interacciones: Actualmente no se conocen interacciones entre los productos de factor de coagulación humano VIII y otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

- Tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos y uso durante la cirugía

Como norma general, la administración de una UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta los niveles de factor VIII en plasma en un 2% aproximadamente. Se puede utilizar la fórmula siguiente para determinar la dosis

necesaria para obtener una respuesta dada (I) o la respuesta esperada después de administrar una dosis en particular (II):

I. Unidades necesarias (UI)=
 peso corporal (kg) x aumento deseado de los niveles de factor VIII (% del normal)
 x 0,5

II. Aumento esperado de los niveles de factor VIII (% del normal)=

$$2 \times \frac{\text{n.º de UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$$

Las dosis y la duración de la terapia de sustitución deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente (peso, gravedad de la alteración hemostática, sitio y gravedad del episodio hemorrágico, niveles de factor VIII deseados y presencia de inhibidores). La tabla siguiente ofrece una indicación de los niveles plasmáticos de factor VIII mínimos necesarios. En caso de producirse uno de los distintos episodios hemorrágicos descritos, la actividad del factor VIII no debe disminuir en una medida tal que el valor sea inferior a los niveles de actividad plasmática mostrados (como % del normal) durante el período indicado.

El factor VIII de coagulación humano también puede utilizarse en la profilaxis del sangrado, en dosis adaptadas a cada paciente. Dosis entre 15 y 30 UI por kg de peso corporal, administradas cada 2 o 3 días, han reducido con éxito el número de episodios hemorrágicos.

La eficacia y la seguridad clínicas del factor VIII de coagulación humano de LFB-BIOMEDICAMENTS (versión no nanofiltrada) han sido demostradas para el tratamiento y la prevención de hemorragias y durante la cirugía en niños de 6 años de edad, en un ensayo retrospectivo realizado en 103 niños no tratados previamente y con niveles de FVIII:C < 1%.

Episodio hemorrágico o procedimiento quirúrgico	Nivel plasmático de factor VIII necesario*	Frecuencia de las inyecciones y período durante el cual se deben mantener los niveles plasmáticos terapéuticos
Episodio hemorrágico leve: Hematoma, hemartrosis, epistaxis	15 – 30 %	Por lo menos una inyección, según la gravedad del episodio hemorrágico.

Episodio hemorrágico grave: hemorragia muscular, herida leve en la cabeza, Hemorragia en la cavidad oral. Procedimiento quirúrgico moderadamente grave: Incluida la extracción dental.	30 – 50 %	2 - 4 días o hasta completar la curación.
Hemorragia potencialmente mortal: Hemorragia gastrointestinal, abdominal, cerebral o torácica, heridas en la cabeza y fracturas de cráneo. Procedimiento de cirugía mayor	50 - 100%	Durante 7 días; después, el tratamiento debe continuarse por lo menos de 4 a 7 días más para mantener los niveles de factor VIII entre el 30 y el 50%.

(*Medido como actividad y expresado como porcentaje de los niveles normales)

Importante

La dosis y la frecuencia de las inyecciones de factor de coagulación humano VIII que se vayan a administrar se deben adaptar siempre a cada caso individual, en función de la eficacia clínica observada y de los niveles de factor VIII circulante obtenidos.

Los pacientes sometidos a terapia de sustitución para hemofilia A deben ser monitorizados con regularidad, en particular en cuanto se refiere al desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se obtienen los niveles deseados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando una dosis calculada con la fórmula indicada anteriormente, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII. En estos casos se deben reconsiderar

los beneficios del tratamiento con factor de coagulación humano VIII (ineficacia terapéutica, aumento del título de inhibidores).

Pacientes con inhibidores

El factor VIII de coagulación humano puede ser eficaz incluso en pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) durante el tratamiento en niveles inferiores a 5 Unidades Bethesda (BU). Los niveles plasmáticos de factor VIII son un indicador de la eficacia de la terapia de sustitución. El título de inhibidores se debe medir para garantizar que no se haya desarrollado una respuesta anamnésica.

Para controlar hemorragias graves en pacientes con títulos de inhibidores elevados (superiores a 5 BU), pueden ser necesarias dosis elevadas de factor de coagulación humano VIII. La magnitud de las dosis necesarias para mantener niveles adecuados de factor de coagulación humano VIII en algunos pacientes puede dificultar la realización del tratamiento. Si no es posible lograr la hemostasia con factor de coagulación humano VIII en presencia de títulos de inhibidores elevados, se debería considerar la posibilidad de usar un concentrado de factor VII activado o un concentrado de complejo de protrombina activada. Estos tratamientos deben ser supervisados por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

- Tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica

El tratamiento de tolerancia inmunológica debe iniciarse y llevarse a cabo en un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A

Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)	Dosis*	Procedimientos de administración
Inicio niveles entre 0,6 y 5BU niveles > 5 BU	de 50 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 UI/kg/día cada día de 50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a 100-300 UI/kg/día cada día	La inducción de tolerancia inmunológica se debe iniciar lo antes posible
Tras la desaparición de los inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales	100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego 50 UI/kg en días alternos y, a continuación,	en incrementos mensuales

	tratamiento profiláctico	3 veces por semana, por lo menos durante 1 año
--	--------------------------	--

(* Tratamiento orientativo que debe ajustarse en función de los controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos en 6 pacientes indican que los inhibidores habían desaparecido por completo tras el tratamiento de inducción de tolerancia inmunológica en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento, y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

Método de administración

Factane se presenta en forma de polvo para reconstituir en el momento de uso con agua para inyectables, tal como se describe en el párrafo 6.6. "Instrucciones de uso, manipulación y eliminación".

Factane debe inyectarse exclusivamente por vía intravenosa, en una sola dosis, inmediatamente después de su reconstitución, a una velocidad máxima de 4 ml/minuto.

La solución es transparente o ligeramente opalescente. No utilice la solución si presenta un aspecto turbio o contiene sedimentos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

País	Fecha de Aprobación
------	---------------------

Francia	30-Dic-1994
Luxemburgo	27-Sep-1995
Portugal	26-Jun-2002
Botsuana	25-Apr-2013
Brasil	24-Jul-2006
Irán	18-Oct-2010
Líbano	16Ago-2010
México	01-Ago-2014
Moroco	03-Abr-2014
Senegal	20-Jun-2014
Siria	30-May-2010
Togo	13-Mar-2014
Túnez	21-Jun-2003 10-Jun-1998
Turquía	17-Abr-2014

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010715 emitido con base en el concepto del Acta No. 14 de 2017 numeral 3.1.3.10., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Inserto Versión AR/10E443/01 de Marzo de 2017.
- Información para prescribir Versión AR/10E448/02 de Marzo de 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2017 numeral 3.1.3.10., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 500UI de Factor VIII de coagulación humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: El factor VIII de coagulación humano está indicado para el tratamiento y la prevención de las hemorragias o en situaciones quirúrgicas donde el déficit en factor VIII (hemofilia A), en pacientes tratados o no anteriormente que no presentan inhibición contra el factor VIII.

El tratamiento puede ser continuado por los pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) a niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (UB) si la respuesta clínica persiste y los niveles de del factor VIII circulante aumentan.

El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento de inhibidores por inducción de tolerancia inmune.

Factane no contiene factor de von Willebrand en cantidad suficiente para ser utilizado en la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Factane está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los constituyentes de la preparación.

Precauciones y Advertencias: La terapia de sustitución con factor VIII de coagulación humano para tratar la hemofilia A en pacientes sin y especialmente con inhibidores del factor VIII debe ser gestionada o supervisada por un especialista en hemofilia.

Como cualquier producto intravenoso de proteínas, es posible que se presenten reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad.

Se les debe informar a los pacientes de los signos de las reacciones de hipersensibilidad incluyendo salpullido, urticaria generalizada, urticaria, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se presenten estos síntomas, se debe interrumpir su administración inmediatamente. En caso de shock, debe administrarse el tratamiento médico estándar correspondiente.

Las fórmulas indicadas anteriormente para el cálculo de la posología sirven para obtener una estimación de la dosis necesaria. Sin embargo, se recomienda encarecidamente realizar periódicamente los análisis de laboratorio adecuados para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles plasmáticos de factor VIII deseados. En el caso de

intervenciones de cirugía mayor, se debe monitorizar la terapia de sustitución con precisión mediante pruebas de coagulación.

Si no se obtienen los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando las dosis adecuadas de factor de coagulación humano VIII, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos que neutralizan el factor VIII). A continuación, se debe comprobar la presencia de inhibidores en el plasma y cuantificar los niveles de inhibidores en unidades internacionales mediante pruebas de laboratorio adecuadas, en particular en pacientes no tratados previamente, denominados PUP (del inglés previously untreated patients).

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse por completo la aparición de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a agentes patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección de los donantes mediante una entrevista médica y el cribado de cada donación para la detección de los tres virus patogénicos principales: VIH, VHB y VHC.
- El análisis de los pool de plasma para detectar material genómico del virus de la hepatitis C.
- El uso de procedimientos de eliminación o inactivación vírica durante el proceso de producción previamente validados a través de virus modelo y considerados eficaces frente a VIH, VHB, VHC parvovirus B19 y VHA.

Los procedimientos de eliminación o inactivación vírica pueden tener un valor limitado frente a ciertos virus especialmente resistentes, como el parvovirus B19.

Se recomienda vacunar adecuadamente (hepatitis A y hepatitis B) a los pacientes tratados con Factane

Reacciones adversas: La formación de anticuerpos neutralizadores (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A que puede dar lugar a una respuesta clínica insuficiente.

Durante los ensayos clínicos con factor VIII de coagulación humano de LFB-BIOMEDICAMENTS realizados en 104 pacientes no tratados previamente que presentaban niveles de FVIII:C < 1%, 15 pacientes desarrollaron inhibidores (14,4%), de los cuales 5 lo hicieron con niveles superiores a 5 BU.

No aparecieron inhibidores en 32 pacientes con hemofilia grave previamente tratados durante por lo menos seis meses en el curso de ensayos clínicos realizados con Factane.

No se dispone de datos de pacientes no tratados anteriormente relativos al uso de Factane (factor VIII nanofiltrado).

El estado de los pacientes tratados con factor de coagulación humano VIII se debe monitorear cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y los ensayos de laboratorio adecuados.

Raramente se observa la aparición de alergias o de reacciones anafilácticas (incluyendo shock).

La frecuencia de las reacciones adversas se evaluaron de acuerdo a la siguiente especificación de frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), frecuente ($\geq 1/1000$ a $1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10000$), desconocido (no se pudo calcular de acuerdo a los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmune

Frecuencia desconocida: hipersensibilidad, shock anafiláctico

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia desconocida: inquietud

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia desconocida: dolor de cabeza, letargia, hormigueo

Trastornos cardíacos

Frecuencia desconocida: Taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuencia desconocida: Hipotensión, sofocos

Trastornos respiratorios torácicos y mediastinales
Frecuencia desconocida: disnea, sibilancias

Trastornos Gastrointestinales
Frecuencia desconocida: náusea, vómito

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Frecuencia desconocida: prurito, eritema, urticaria, angi o-edema

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración
Frecuencia desconocida: opresión en el pecho, edema local, edema generalizado, dolores en el lugar de la infusión, escalofríos, astenia

Investigaciones
Frecuencia desconocida: Fiebre

Interacciones: Actualmente no se conocen interacciones entre los productos de factor de coagulación humano VIII y otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Posología

- **Tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos y uso durante la cirugía**

Como norma general, la administración de una UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta los niveles de factor VIII en plasma en un 2% aproximadamente. Se puede utilizar la fórmula siguiente para determinar la dosis necesaria para obtener una respuesta dada (I) o la respuesta esperada después de administrar una dosis en particular (II):

III. Unidades necesarias (UI)=
peso corporal (kg) x aumento deseado de los niveles de factor VIII (% del normal) x 0,5

IV. Aumento esperado de los niveles de factor VIII (% del normal)=
2 x n.º de UI administradas

peso corporal (kg)

Las dosis y la duración de la terapia de sustitución deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente (peso, gravedad de la alteración hemostática, sitio y gravedad del episodio hemorrágico, niveles de factor VIII deseados y presencia de inhibidores). La tabla siguiente ofrece una indicación de los niveles plasmáticos de factor VIII mínimos necesarios. En caso de producirse uno de los distintos episodios hemorrágicos descritos, la actividad del factor VIII no debe disminuir en una medida tal que el valor sea inferior a los niveles de actividad plasmática mostrados (como % del normal) durante el período indicado.

El factor VIII de coagulación humano también puede utilizarse en la profilaxis del sangrado, en dosis adaptadas a cada paciente. Dosis entre 15 y 30 UI por kg de peso corporal, administradas cada 2 o 3 días, han reducido con éxito el número de episodios hemorrágicos.

La eficacia y la seguridad clínicas del factor VIII de coagulación humano de LFB-BIOMEDICAMENTS (versión no nanofiltrada) han sido demostradas para el tratamiento y la prevención de hemorragias y durante la cirugía en niños de 6 años de edad, en un ensayo retrospectivo realizado en 103 niños no tratados previamente y con niveles de FVIII:C < 1%.

Episodio hemorrágico o procedimiento quirúrgico	Nivel plasmático de factor VIII necesario*	Frecuencia de las inyecciones y período durante el cual se deben mantener los niveles plasmáticos terapéuticos
Episodio hemorrágico leve: Hematoma, hemartrosis, epistaxis	15 – 30 %	Por lo menos una inyección, según la gravedad del episodio hemorrágico.
Episodio hemorrágico grave: hemorragia muscular, herida leve en la cabeza, Hemorragia en la cavidad oral. Procedimiento quirúrgico moderadamente grave:	30 – 50 %	2 - 4 días o hasta completar la curación.

Incluida la extracción dental.		
Hemorragia potencialmente mortal: Hemorragia gastrointestinal, abdominal, cerebral o torácica, heridas en la cabeza y fracturas de cráneo. Procedimiento de cirugía mayor	50 - 100%	Durante 7 días; después, el tratamiento debe continuarse por lo menos de 4 a 7 días más para mantener los niveles de factor VIII entre el 30 y el 50%.

(*Medido como actividad y expresado como porcentaje de los niveles normales)

Importante

La dosis y la frecuencia de las inyecciones de factor de coagulación humano VIII que se vayan a administrar se deben adaptar siempre a cada caso individual, en función de la eficacia clínica observada y de los niveles de factor VIII circulante obtenidos.

Los pacientes sometidos a terapia de sustitución para hemofilia A deben ser monitorizados con regularidad, en particular en cuanto se refiere al desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se obtienen los niveles deseados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando una dosis calculada con la fórmula indicada anteriormente, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII. En estos casos se deben reconsiderar los beneficios del tratamiento con factor de coagulación humano VIII (ineficacia terapéutica, aumento del título de inhibidores).

Pacientes con inhibidores

El factor VIII de coagulación humano puede ser eficaz incluso en pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) durante el tratamiento en niveles inferiores a 5 Unidades Bethesda (BU). Los niveles plasmáticos de factor VIII son un indicador de la

eficacia de la terapia de sustitución. El título de inhibidores se debe medir para garantizar que no se haya desarrollado una respuesta anamnésica.

Para controlar hemorragias graves en pacientes con títulos de inhibidores elevados (superiores a 5 BU), pueden ser necesarias dosis elevadas de factor de coagulación humano VIII. La magnitud de las dosis necesarias para mantener niveles adecuados de factor de coagulación humano VIII en algunos pacientes puede dificultar la realización del tratamiento. Si no es posible lograr la hemostasia con factor de coagulación humano VIII en presencia de títulos de inhibidores elevados, se debería considerar la posibilidad de usar un concentrado de factor VII activado o un concentrado de complejo de protrombina activada. Estos tratamientos deben ser supervisados por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

- Tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica

El tratamiento de tolerancia inmunológica debe iniciarse y llevarse a cabo en un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A

Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)	Dosis*	Procedimientos de administración
Inicio niveles entre 0,6 y 5BU niveles > 5 BU	de 50 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 UI/kg/día cada día de 50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a 100-300 UI/kg/día cada día	La inducción de tolerancia inmunológica se debe iniciar lo antes posible
Tras la desaparición de los inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales	100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego 50 UI/kg en días alternos y, a continuación, tratamiento profiláctico	en incrementos mensuales 3 veces por semana, por lo menos durante 1 año

(* Tratamiento orientativo que debe ajustarse en función de los controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos en 6 pacientes indican que los inhibidores habían desaparecido por completo tras el tratamiento de inducción de tolerancia inmunológica en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento, y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

Método de administración

Factane se presenta en forma de polvo para reconstituir en el momento de uso con agua para inyectables, tal como se describe en el párrafo 6.6. "Instrucciones de uso, manipulación y eliminación".

Factane debe inyectarse exclusivamente por vía intravenosa, en una sola dosis, inmediatamente después de su reconstitución, a una velocidad máxima de 4 ml/minuto.

La solución es transparente o ligeramente opalescente. No utilice la solución si presenta un aspecto turbio o contiene sedimentos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión AR/10E443/01 de Marzo de 2017 y la información para prescribir versión AR/10E448/02 de Marzo de 2017.

3.2.3.4 PENTAGLOBIN

Expediente : 20134878
Radicado : 2017146032
Fecha : 09/10/2017
Interesado : Amarey Nova Medical S.A

Composición:

Cada mL de solución contiene:

Proteínas de plasma Humano 50 mg de las cuales Inmunoglobulinas son al menos 95 %

Inmunoglobulina M (IgM) 6 mg

Inmunoglobulina A (IgA) 6 mg

Inmunoglobulina G (IgG) 38 mg

Forma farmacéutica: SH - Soluciones

Indicaciones: Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes.

Terapia coadyuvante en infecciones bacterianas severas asociadas a antibioticoterapia, en adultos, niños y neonatos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Debe evitarse su administración durante el embarazo y la lactancia a menos que sea esencial hacerlo. No aplicar vacunas de virus vivos hasta después de tres meses de administrada la inmunoglobulina.

Intolerancia a las Inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos aislados de deficiencia de IgA, cuando el paciente tenga anticuerpos contra IgA.

Precauciones y advertencias:

Precauciones especiales para el uso:

Las complicaciones potenciales pueden ser evitadas a menudo, asegurándose de que:

- los pacientes no son sensibles a la inmunoglobulina humana
- el producto es administrado lentamente (0.4 ml/kg peso corporal/hora)
- los pacientes son monitoreados cuidadosamente en búsqueda de síntomas de
- reacciones adversas durante el tiempo de infusión. Particularmente, pacientes sin tratamiento previo con inmunoglobulina humana, pacientes que han cambiado de un
- producto alternativo con inmunoglobulinas o cuando ha pasado un intervalo de tiempo prolongado desde la última infusión deben monitorearse durante la primera infusión y la primera hora posterior a la primera infusión, con el fin de detectar reacciones adversas potenciales. Todos los demás pacientes deben ser controlados por lo menos 20 minutos después de la infusión.
- el contenido de glucosa es tomado en cuenta en pacientes con alteración conocida del metabolismo de la glucosa

Existe evidencia clínica de asociación entre la administración intravenosa de inmunoglobulina (IVIg) y eventos tromboembólicos tales como, infarto al miocardio, accidente cerebro vascular, embolia pulmonar, y trombosis venosa profunda, los cuales se asume se encuentran relacionados con el relativo

incremento de la viscosidad de la sangre durante la alta afluencia de inmunoglobulinas en los pacientes en riesgo. La prescripción e infusión IVIg debe realizarse con cautela en pacientes obesos con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus e historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con desórdenes trombofílicos heredados o adquiridos, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

Se han reportado casos de falla renal aguda en pacientes recibiendo administración intravenosa de inmunoglobulina (IVIg). En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, productos medicinales nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

En caso de insuficiencia renal la discontinuación de la administración de inmunoglobulina debería ser considerada.

Mientras estos reportes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos productos licenciados para IVIg, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante representan una parte desproporcionada del número total. En pacientes en riesgo, el uso de productos para IVIg que no contengan sacarosa puede ser considerado. Pentaglobin no contiene sacarosa.

En pacientes en riesgo por insuficiencia renal aguda o reacciones adversas tromboembólicas, los productos para IVIg deberían ser administrados a la tasa mínima de infusión y en la dosis adecuada.

En todos los pacientes, la administración IVIg requiere

- adecuada hidratación previa a la iniciación de la infusión IVIg
- monitoreo de la producción de orina
- monitoreo del nivel sérico de creatinina
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa

Las medidas estándares para prevenir infecciones resultantes del uso de productos medicinales derivados de la sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, pruebas a las donaciones individuales y mezclas de plasma en búsqueda de marcadores de infección específicos y la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando los productos medicinales derivados de la sangre o plasma humano son administrados, la posibilidad de

transmisión de agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas son consideradas VIH, VHB y VHC.

Las medidas tomadas pueden ser de limitado valor contra virus sin envoltura, tales como VHA y el parvovirus B19.

Existe experiencia clínica tranquilizadora sobre la falta de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y es asumido que el contenido de anticuerpos, realiza una importante contribución a la seguridad viral.

Se recomienda fuertemente que cada vez que Pentaglobin sea administrado a un paciente, el nombre y el lote de producto sean registrados, a fin de mantener un enlace entre el paciente y el lote de producto.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No hay indicios de que las Inmunoglobulinas puedan afectar la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Ciertas reacciones severas pueden estar relacionadas con el ritmo de infusión. La tasa

de infusión recomendada en la "Posología y modo de administración" debe seguirse estrictamente, dado que la incidencia de eventos adversos tiende a incrementar a medida que lo hace el ritmo de infusión. Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente y observados estrictamente, en búsqueda de síntomas de reacciones adversas durante el tiempo de infusión.

Algunas reacciones adversas pueden presentarse con mayor frecuencia

- en caso de altas tasas de infusión
- en pacientes con hipo o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA
- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, o en casos raros, cuando la inmunoglobulina humana es intercambiada o ha pasado un intervalo de tiempo extenso desde la infusión previa.

Reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Estas pueden ocurrir en los casos realmente raros de falta de IgA con anticuerpos contra IgA.

Raras veces, la inmunoglobulina humana puede inducir la caída de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana.

Efectos indeseables y contramedidas

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir ocasionalmente: escalofrío, cefalea, fiebre, náusea y vómito, reacciones alérgicas, presión arterial baja, artralgia y dolor lumbar moderado.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas pueden producir caída repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, aún cuando el paciente no hubiera demostrado sensibilidad en administraciones previas.

Se ha observado con la administración de inmunoglobulina humana casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica reversible/hemólisis y raros casos de reacciones cutáneas transitorias.

Se ha observado incremento en el nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infartos al miocardio, accidente cerebro vascular, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

Para información sobre el riesgo de infección, ver “Precauciones especiales para el uso”.

En caso de reacciones adversas, la tasa de administración debe ser reducida o la infusión suspendida. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad del efecto colateral.

En caso de insuficiencia renal, la discontinuación de la administración de inmunoglobulina debe ser considerada.

En caso de shock, deben observarse los estándares médicos actuales para el tratamiento de shock.

Se recomienda al paciente comunicar cualquier efecto indeseable no mencionado arriba a su médico o farmacéutico

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Pentaglobin® no debe ser administrado a infantes de forma concomitante con gluconato de calcio, dado que existe sospecha de ocurrencia de reacciones adversas después de la administración simultánea.

Vacunas vivas atenuadas

La administración de inmunoglobulina puede afectar por un período de por lo menos 6 semanas y hasta de 3 meses la eficacia de vacunas de virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Después de la administración de este producto, debería transcurrir un período de 3 meses antes de la aplicación de vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión este inconveniente puede extenderse hasta un año. Por lo tanto, pacientes que reciban vacunas contra el sarampión deben chequear su estado de anticuerpos.

Interferencia con pruebas serológicas (pruebas de laboratorio)

Después de la inyección de una inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente, pueden conducir a resultados falso positivo en las determinaciones serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, y D pueden interferir con algunas pruebas serológicas para la detección de células rojas aloanticuerpos (por ejemplo, prueba de Coombs), recuento de reticulocitos y haptoglobina.

Nota: Pentaglobin® es miscible con solución salina fisiológica. Sin embargo, ninguna otra preparación debe ser añadida a la solución de Pentaglobin®, dado que un cambio en la concentración electrolítica o del valor de pH puede dar lugar a la precipitación o desnaturalización de las proteínas

Vía de administración: Vía Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones de dosificación y modo de administración

La dosis depende del estado inmunológico del paciente y de la severidad de la enfermedad.

Las siguientes sugerencias de dosificación pueden ser tomadas como referencia:

1. Neonatos e infantes:

5 ml (0.25 g)/kg de peso corporal diariamente por tres días consecutivos.

Infusiones adicionales podrían ser requeridas de acuerdo con el curso clínico de la enfermedad.

2. Niños y adultos:

a) Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes:

3 – 5 ml (0.15 – 0.25 g)/kg de peso corporal. Repetir a intervalos semanales si es necesario.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Ver anexo 3

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. 2017146032

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 certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

En cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

Buenas Prácticas de Manufactura

Proceso de manufactura.

Validaciones/ metodológicas de análisis.

Estudios de estabilidad

Inserto

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el plan de gestión del riesgo para el producto de la referencia.

3.2.3.5 GARDASIL® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VPH TIPOS 6; 11;16; 18

Expediente : 19972109
Radicado : 2016099548 / 2017150244
Fecha : 17/10/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia s.a.s
Fabricante : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Cada dosis de 0.5-mL contiene aproximadamente: Proteína L1 VPH Tipo 6: 20 mcg, Proteína L1 VPH Tipo 11: 40 mcg, Proteína L1 VPH Tipo 16: 40 mcg y Proteína L1 VPH Tipo 18: 20 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Gardasil® es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infección causada por los tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) que son el objetivo de la vacuna.

Gardasil® está indicada para prevenir las siguientes enfermedades:

Cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por VPH tipos 16 y 18.
Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11.

Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18:

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y Adenocarcinoma cervical in situ (AIS)

Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grado 1
Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
NIV grado 1 y NIVa grado 1
Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3.

Gardasil® está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) incluidos en la vacuna:

Cáncer anal causado por VPH tipo 16 y 18
Verrugas genitales (Condyloma acuminata) causados por VPH de los tipos 6 y 11

Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18:
Neoplasia intraepitelial anal (NIA) Grados 1, 2 y 3

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil® no deben recibir más dosis de Gardasil®.

Precauciones y Advertencias:

General:

Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con Gardasil® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa o NIA.

Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH. Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (desmayos), algunas veces asociado a caídas. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos involuntarios en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a

los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna.

La decisión para administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre baja y la infección leve de las vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa

Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos.

Reacciones Adversas:

En 7 estudios clínicos (6 controlados con placebo), los individuos recibieron Gardasil® o placebo el día del enrolamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Gardasil® demostró un perfil de seguridad favorable cuando se comparó con placebo (que contiene aluminio o no). Algunos individuos (0.2%) descontinuaron debido a eventos adversos. En todos los estudios clínicos excepto uno, la seguridad se evaluó usando vigilancia asistida por la cartilla de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) durante 14 días después de cada inyección de Gardasil® o placebo. Los individuos que fueron monitoreados usando vigilancia asistida por VRC incluyeron 10088 individuos (6996 niñas y mujeres entre 9 y 45 años y 3092 niños y hombres entre 9 y 26 años en el enrolamiento) que recibieron Gardasil® y 7995 individuos que recibieron placebo.

Se observaron los siguientes eventos adversos relacionados con la vacuna entre los receptores de Gardasil® a una frecuencia de al menos 1.0% y también a una frecuencia mayor a aquella observada entre los receptores de placebo, se listan de acuerdo a la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos.

La clasificación por frecuencia es como sigue:

Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $<1/10$); Poco Común ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Muy Raro ($<1/10.000$).

Experiencias Adversas Clínicas Relacionadas en niñas y mujeres de 9-45 años

Desórdenes del sistema nervioso

Muy común: dolor de cabeza

Común: mareos

Desórdenes Gastrointestinales

Común: náusea

Desórdenes Músculo esqueléticos y del tejido conectivo

Común: dolor en extremidad

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy Común: pirexia.

Las siguientes reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron con una mayor incidencia en el grupo que recibió Gardasil® comparado con el grupo de placebo que contiene adyuvante aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato o el grupo de placebo de solución salina. Muy común: eritema, dolor, e hinchazón. Comunes: prurito y hematoma.

La mayoría de reacciones en el lugar de la inyección fueron leves a moderadas. Así mismo, el broncoespasmo fue muy raramente reportado como un evento adverso serio.

Eventos adversos relacionados con la Vacuna en niños y hombres de 9 – 26 años:

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Cefalea

Trastornos generales y del sitio de administración

Comunes: Pirexia

Las siguientes reacciones en el sitio de inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió Gardasil® comparados con los grupos administrados con coadyuvante con aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato o el grupo placebo con solución salina. Muy Comunes: Eritema, dolor e Hinchazón.

Las siguientes reacciones en el sitio de inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió Gardasil® comparados con el grupo administrado con coadyuvante aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato. Comunes: Hematoma.

La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección fueron de leves a moderadas.

Interacciones:

Uso con Otras Vacunas:

Los resultados de los estudios clínicos indican que Gardasil® se puede administrar de manera concomitante (en un lugar diferente de aplicación de la inyección) con HBVAX II (vacuna de Hepatitis B recombinante), Menactra [Vacuna conjugada Meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) y Toxoide de Difteria], Adacel [Vacuna adsorbida de Toxoide de Tétanos, Toxoide reducido de Difteria y Pertussis acelular], Repevax (Difteria, Tetanos, Pertussis (componente acelular)) y vacuna

de Poliomielitis inactivada (Vacuna que contiene antígenos inactivados reducidos adsorbidos).

Uso con Medicamentos Comunes:

En estudios clínicos para niñas y mujeres (de 16 a 26 años), 11.9%, 9.5%, 6.9%, y 4.3% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente.

En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años) 30.6%, 20.2%, 11.6%, y 7.5% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. Al contrario en un estudio clínico en niños y hombres (con edades entre 16 y 26 años), 10.3%, 7.8%, 6.8%, 3.4% y 2.6% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, antihistamínicos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. La eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna no sufrieron impacto por el uso de estos medicamentos.

Uso con Anticonceptivos Hormonales:

En estudios clínicos, 50.2% de mujeres (de 16 a 45 años) que recibieron Gardasil® usaron anticonceptivos hormonales. El uso de anticonceptivos hormonales al parecer no afectó las respuestas inmunitarias a Gardasil®.

Uso con Esteroides:

En estudios clínicos de niñas y mujeres (de 16 a 26 años), 1.7% (n = 158), 0.6% (n = 56), y 1.0% (n = 89) de los individuos usaron inmunosupresores inhalados, tópicos y parenterales, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años), 1.4% (n = 27) usaron corticosteroides para uso sistémico. En un estudio clínico en niños y hombres (con edades entre 16 y 26 años), 1.0% (n=21) utilizaron corticosteroides de uso sistémico. Los corticosteroides fueron administrados cerca del tiempo de la administración de una dosis de Gardasil®. Estos medicamentos al parecer no afectaron las respuestas inmunitarias a Gardasil®. Muy pocos individuos en los estudios clínicos estaban tomando esteroides, y se presume que la cantidad de inmunosupresión fue baja.

Uso con Medicamentos Inmunosupresores Sistémicos:

No existe información sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes con Gardasil®. Los individuos que reciben terapia con agentes inmunosupresores

(dosis sistémicas de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) pueden no responder de manera óptima a la inmunización activa.

Dosificación y Grupo Etario:

Gardasil® se debe administrar intramuscularmente como 3 dosis separadas de 0.5-mL de acuerdo con el siguiente programa:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Se anima a que los individuos cumplan un programa de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis en un periodo de 1 año. La segunda dosis se deberá administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se deberá administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año.

Alternativamente, en individuos de 9 hasta 13 años de edad, Gardasil® puede ser administrado de acuerdo a un esquema de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses).

El uso de Gardasil® debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Se recomienda que los individuos que reciben una primera dosis de Gardasil® completen el curso de la vacunación con Gardasil®.

Vía de Administración: Intramuscular

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 recurso de reposición con el fin de que se aprueben los siguientes puntos

- Se solicita revocar parcialmente la Resolución No. 2017036084 en su artículo primero, el cual incluye: síndrome de dolor regional complejo en el ítem de reacciones adversas aprobadas, tras la radicación de la solicitud de evaluación farmacológica radicada bajo No. 2016099548 para Gardasil Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH tipos 6.11.16.18
- Se solicita revocar parcialmente la Resolución No. 2017036084 en su artículo segundo, el cual negó la información farmacológica contenida en el inserto y

la información para prescribir versión 02215 allegados con radicado No. 2016099548 para Gardasil Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH tipos 6.11.16.18 acorde al concepto emitido en el Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.12, por la Sala Especializada de Medicamentos Y Productos Biológicos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que si bien para este síndrome de dolor regional complejo no se ha establecido una relación causal con el uso de la vacuna, pero teniendo en cuenta que ha sido descrito en el informe de seguridad del producto, la Sala considera conveniente que esta situación debe ser incluida en el ítem de precauciones y advertencias con el fin de que se tenga en cuenta en su seguimiento clínico.

Por tanto, la Sala aclara el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.12., en el sentido de indicar que las Advertencias y precauciones son las siguientes y no como aparecen en el acta mencionada:

Advertencias y precauciones: General

Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con Gardasil® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa o NIA.

Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (desmayos), algunas veces asociado a caídas. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos involuntarios en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna.

La decisión para administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad

de los síntomas y su etiología. La fiebre baja y la infección leve de las vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos.

Síndrome de dolor regional complejo.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir en el sentido de incluir en advertencias y precauciones síndrome de dolor regional complejo.

3.2.3.6 ZYTUX™

Expediente : 20118023
Radicado : 2016152796 / 2017150460
Fecha : 17/10/2017
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 10mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión intravenosa

Indicaciones: Linfoma no-Hodgkin (LNH)

Zytux está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.

Zytux está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Zytux en monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.

Zytux está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

Leucemia linfática crónica (LLC)

Zytux está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC, que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Zytux o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Zytux y quimioterapia.

Artritis reumatoide

Zytux, en combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)

Zytux 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 con poliangéitis y poliangéitis microscópica Zytux, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangéitis (Wegener) (GPA) y con poliangéitis microscópica (PAM), activa y grave.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfática crónica

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

Infecciones graves y activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica.

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

Infecciones graves, activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

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

Precauciones y advertencias: Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Todos los pacientes tratados con MabThera para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica deben recibir la tarjeta de alerta al paciente con cada perfusión. La tarjeta de alerta contiene importante información de seguridad para el paciente sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han notificado casos muy raros de muerte por LMP tras el uso de MabThera. 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 MabThera 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. Se debe considerar si esta clínicamente indicada la consulta con un Neurólogo.

Si existe alguna duda, además de la evaluación, deberá considerarse un estudio de imagen de resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (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 (p.ej. síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la

persona que le cuide, acerca de su tratamiento, ya que ellos puedan detectar síntomas de los que el paciente no es consciente.

Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con MabThera permanentemente.

En pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado la estabilización o mejora del desenlace clínico tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la suspensión del tratamiento con MabThera pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Reacciones relacionadas con la perfusión

MabThera está asociado con reacciones relacionadas con la perfusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones descritas a continuación incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de MabThera y se pueden observar con ambas formulaciones.

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión graves, con resultado de muerte, durante el uso post-comercialización de la formulación de MabThera intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera perfusión de MabThera intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la Lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado 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 perfusión. Los pacientes con historial

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 perfusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. 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.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica
Población con artritis reumatoide Metotrexato (MTX) naïve El uso de MabThera no está recomendado en pacientes que no han sido tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación beneficio-riesgo favorable.

Reacciones relacionadas con la perfusión El uso de MabThera se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. Siempre antes de cada perfusión de MabThera se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En artritis reumatoide, también se debe administrar premedicación con glucocorticoides antes de cada perfusión de MabThera para reducir la frecuencia y gravedad de las RRP. Se han notificado durante la comercialización de MabThera RRP graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide. La mayoría de los eventos relacionados con la perfusión notificados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados en cuanto a gravedad, en artritis reumatoide. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la perfusión es más alto después de la primera perfusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de RRP disminuye con las sucesivas perfusiones. Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de MabThera o suspender la perfusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Los pacientes con afecciones cardíacas pre-existentes o que han tenido una reacción cardiopulmonar adversa previa se deben vigilar estrechamente. Dependiendo de la gravedad de la RRP y de las intervenciones necesarias se suspenderá el tratamiento con MabThera de forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la perfusión se pudo reanudar

al 50 % de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez resueltos completamente todos los síntomas.

Deben estar disponibles para su uso inmediato medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la adrenalina, los antihistamínicos y los glucocorticoides por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de MabThera.

No existen datos sobre la seguridad de MabThera en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado con MabThera su exacerbación sintomática, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y flutter. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, y en los que han experimentado previamente reacciones adversas cardiopulmonares, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la perfusión antes de administrar MabThera y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión de MabThera, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la perfusión de MabThera.

Las RRP en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica fueron similares a las observadas en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide.

Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con MabThera han ocurrido casos de angina de pecho, arritmias cardíacas, así como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente vigilados.

Infecciones Basado en el mecanismo de acción de MabThera y en el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune, los pacientes tratados con MabThera pueden tener un mayor riesgo de infección. Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales, durante el tratamiento con MabThera. No debe administrarse MabThera a pacientes con una infección activa grave (es decir tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) ni a aquéllos con inmunodeficiencia grave (p. ej., a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar MabThera a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan

predisponer a infecciones graves p.ej., hipogammaglobulinemia. Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con MabThera.

Reacciones adversas:

Experiencia en linfoma no –Hodgking y leucemia linfática crónica

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de MabThera en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización. Estos pacientes fueron tratados con MabThera en monoterapia (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia

En pacientes que recibieron MabThera, las reacciones adversas al fármaco (RAFTs) observadas con mayor frecuencia fueron las RRP y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la perfusión disminuyó sustancialmente con las posteriores perfusiones y fue menor del 1 % después de ocho dosis de MabThera.

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 CLL del 30-50 % de los pacientes

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

- RRP (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral),
- Infecciones,
- Acontecimientos cardiovasculares, Otras RAFTs graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones MabThera indujo la depleción de células B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

En los ensayos aleatorizados en el brazo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes

tratados con MabThera en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 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 MabThera 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 MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación e infección primaria) grado 3/4 fue 2 % en R-FC frente 0 % FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a MabThera 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 MabThera en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenias en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia grado 3/4, (10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %) neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor

incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de MabThera y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de MabThera. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de los pacientes en el grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

En ensayos de MabThera 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 al menos el nivel basal en un periodo de 4 meses

Reacciones adversas cardiovasculares Durante los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con MabThera y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con MabThera en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron

relacionadas con la perfusión de MabThera o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardíacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC vs 4 % FC)

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

Trastornos Neurológicos Durante el periodo de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R-CHOP para un máximo de 8 ciclos) cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue menor, tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 4 % FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3 % R-FC, 3 % FC)

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

Trastornos Gastrointestinales En pacientes tratados con MabThera para el linfoma no-Hodgkin, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró MabThera en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con MabThera en pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario, después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG

estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) ($< 7\text{g/L}$) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de MabThera. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima de LLN, pero se mantuvo constante en el grupo de MabThera. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo de LLN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de MabThera durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36 % después de 2 años).

En pacientes pediátricos tratados con MabThera se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Se han notificado muy raramente casos de Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Subpoblaciones de pacientes-MabThera en monoterapia Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): La incidencia de RAFs de todos los grados y las RAFs 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 RAFs de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad de Bulky (25,6 % vs 15,4 %). La incidencia de RAFs de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento El porcentaje de pacientes que notificaron RAFs, en el retratamiento con ciclos posteriores de MabThera fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron RAFs de cualquier grado y RAFs de grado 3/4 para el tratamiento inicial Subpoblación de pacientes – MabThera como terapia de combinación Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Experiencia en artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de MabThera en artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización

El perfil de seguridad de MabThera en pacientes con artritis reumatoide (AR) grave se resume en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, con un periodo de seguimiento de 6 meses hasta más de 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento de los que más de 1000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad recogida durante la experiencia postcomercialización refleja el perfil esperado de reacciones adversas de los ensayos clínicos de MabThera

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de MabThera, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las perfusiones de MabThera se administraron después de la perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Tabla de reacciones adversas Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1000$ a $\leq 1/100$), y muy raras ($\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

La reacción adversa más frecuente y que se consideraron atribuibles a la administración de MabThera consistieron en RRP. El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera perfusión y disminuyó en las sucesivas perfusiones. Las RRP graves fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se ha notificado, durante la comercialización de MabThera, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del

Interacciones: En pacientes con LLC la administración concomitante de MabThera y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del MabThera.

La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de MabThera en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de MabThera. Durante el tratamiento con MabThera, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: MabThera se debe administrar bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Siempre se debe administrar premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico, por ejemplo paracetamol y difenhidramina, antes de cada administración de MabThera.

En pacientes con Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si MabThera no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

En pacientes con artritis reumatoide se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión de MabThera para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

En pacientes con granulomatosis con poliangiitis (Wegener) o con poliangiitis microscópica antes de la primera perfusión de MabThera, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1000 mg al día (la última dosis de metilprednisolona se puede administrar el mismo día que la primera perfusión de MabThera). Estose debe continuar con prednisona por vía oral a una dosis de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, y reducir la dosis tan rápido como sea posible, basándose en la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con MabThera

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. 2017010741 emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.14,

con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016152796
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016152796

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.14., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia teniendo en cuenta que el estudio clínico allegado no es suficiente para demostrar la seguridad y eficacia dada su baja casuística aunado a que el número de de pacientes captados no alcanza los propuestos por el interesado y adicionalmente un gran porcentaje se retiraron del estudio.

**3.2.3.7. NPLATE ®
NPLATE ® 500 mcg**

Expediente : 20027769
Radicado : 2016170455/ 2017080146
Fecha : 07/05/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

- Cada vial de 5 mL contiene 375 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.
- Cada vial de 5 mL contiene 625 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.

Forma Farmacéutica: Polvo 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

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.

Interacciones Medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos Sobre los Ensayos de Laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio

Reacciones adversas: Experiencia en Ensayos Clínicos

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas de los dos estudios de fase 3 controlados con placebo con una mayor incidencia en los pacientes con romiplostim $\geq 5\%$ en relación con placebo. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de leves a moderadas en gravedad.

Término Preferido	Romiplostim	Placebo
	N = 84	N = 41
Artralgia	26%	20%
Mareos	17%	0%
Insomnio	16%	7%
Mialgia	14%	2%
Dolor en extremidades	13%	5%
Dolor abdominal	11%	0%
Dolor de hombros	8%	0%
Dispepsia	7%	0%
Parestesia	6%	0%

Otras reacciones adversas que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre romiplostim y placebo incluyen lo siguiente:

Dolor de cabeza: el dolor de cabeza fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, reticulina de médula ósea aumentada y trombocitemia.

Análisis de Eventos de Sangrado Informados

En todo el programa clínico sobre PTI, 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 $< 30 \times 10^9/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

En los estudios de fase 3, 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, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

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.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

Experiencia Poscomercialización

Se informaron casos de eritromelalgia.

Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema

Interacciones:

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Régimen de Dosis Recomendado

Nplate se administra en forma semanal como una inyección subcutánea con ajustes de dosis basados en la respuesta del recuento plaquetario.

Utilice la dosis más baja de Nplate necesaria para lograr y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$.

La dosis de Nplate prescrita puede consistir en un volumen muy pequeño (por ejemplo, 0,15 mL). Nplate debería administrarse sólo con una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Dosis Inicial

La dosis inicial de Nplate es 1 mcg/kg basada en el peso corporal real.

Ajustes de Dosis

Ajustar la dosis semanal de Nplate en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente logre un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$, pero $\leq 200 \times 10^9/L$. Evaluar el recuento plaquetario en forma semanal hasta que se logre un recuento plaquetario estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante por lo menos 4 semanas sin ajuste de dosis). Después, obtener recuentos plaquetarios mensuales. No exceder la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg. Ajustar la dosis como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Guía para el Ajuste de Dosis Sobre la Base del Recuento Plaquetario

Recuento de Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Acción
La dosis inicial únicamente es de 1 mcg/kg en base al peso corporal real	
< 50	Aumentar la dosis en 1 mcg/kg.
> 200 durante 2 semanas consecutivas	Reducir la dosis en un 1 mcg/kg.
> 400	No dosificar. Continuar con la evaluación de recuento de plaquetas semanalmente. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea $< 200 \times 10^9/L$ a una dosis reducida en 1 mcg/kg.

Si se interrumpe el tratamiento y los recuentos de plaquetas caen, reiniciar la terapia en la dosis previa de Nplate.

Si el paciente pierde respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de Respuesta a Nplate.

Discontinuación del Tratamiento

Los pacientes deberían evaluarse clínica y periódicamente y el médico debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente, después de 4 semanas de administración de la dosis más alta (10 mcg/kg) en forma semanal, suspender Nplate para evitar un sangrado importante clínicamente.

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras la discontinuación del tratamiento.

Uso de Nplate con Terapias Farmacológicas Concomitantes para la Púrpura Trombocitopénica Inmune (idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Si el recuento plaquetario del paciente es $> 50 \times 10^9/L$, otras terapias farmacológicas para la PTI pueden reducirse o suspenderse.

Reconstitución

Reconstituir sólo con agua estéril para inyecciones como se detalla en la Tabla 2. No utilizar agua salina o bacteriostática para inyección al reconstituir el producto.

Tabla 2. Contenido y Reconstitución de Frascos Ampolla de Nplate Monodosis

Nplate Frasco Ampolla Monodosis	Contenido Total por Frasco Ampolla de Romiplostim	Volumen de Agua Estéril para Inyectable	Volumen y Producto Entregable	Concentración Final
250 mcg	375 mcg	agregar 0,72 mL	= 250 mcg en 0,5 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	agregar 1,2 mL	= 500 mcg en 1 mL	500 mcg/mL

Cada frasco ampolla contiene un sobrellenado adicional a fin de garantizar que 250 mcg o 500 mcg de romiplostim puedan ser entregados (Tabla 2).

Dado que el volumen de inyección puede ser muy pequeño, debería utilizarse una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Remover el frasco ampolla ligeramente e invertirlo para reconstituir. **NO SACUDIR O AGITAR EL FRASCO AMPOLLA FUERTEMENTE.** Generalmente, la disolución de Nplate lleva menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora.

Antes de la administración, los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente a fin de identificar material particulado y decoloración. Si se observan partículas o decoloración, no debe utilizarse el contenido del recipiente.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda que el producto reconstituido sea utilizado inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto post-reconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve el romiplostim reconstituido en una jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Nplate debe utilizarse dentro de las 24 horas de la reconstitución.

El producto es para utilizarse una sola vez en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

No deben agregarse otros medicamentos a las soluciones que contienen Nplate.

Cálculo de la Dosis

Para determinar el volumen de inyección que deberá administrarse, primero identificar la dosis total de los pacientes en microgramos, empleando la información sobre dosificación en Dosis y Administración: Dosis Inicial y Ajustes de Dosis. Para calcular la dosis de Nplate, siempre debe utilizarse el peso corporal real al inicio del tratamiento. Por ejemplo, un paciente de 75 kg que inicia una terapia a 1 mcg/kg comenzará con una dosis de 75 mcg. El volumen de la solución de Nplate que deberá administrarse se calcula dividiendo la dosis en microgramos por la concentración de la solución de Nplate reconstituida (500 mcg/mL). En el

ejemplo de este paciente, la dosis de 75 mcg se divide por 500 mcg/mL, lo cual da como resultado un volumen de inyección de 0,15 mL.

Precauciones Durante la Administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para inyectable. Se debe tener especial cuidado para asegurar que se retira el volumen adecuado de Nplate del frasco ampolla para la administración subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005910 emitido con respecto al concepto del Acta No. 05 de 2017 numeral 3.1.3.10., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 5, noviembre de 2016
- Información para prescribir versión 5, noviembre de 2016

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.

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1 CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 2017054931 / 2017129144
Fecha : 08/09/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial por 1mL contiene 200mg de Certolizumab Pegol

Forma Farmacéutica:

Solución Inyectable

Indicaciones:

- Artritis reumatoide:
Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.
- Espondilo-artritis axial:
Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica
- Artritis psoriásica:
Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con fames (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas. Embarazo y lactancia

Insuficiencia cardíaca moderada a severa (Clases III/IV según la clasificación de la NHYA).

Precauciones y Advertencias:

Infecciones serias:

Con el uso de bloqueadores del tnf se han reportado infecciones oportunistas debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales, parásitos u otros patógenos oportunistas, los cuales incluyen aspergilosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

Los pacientes tratados con bloqueadores de tnf están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

No inicie el tratamiento con cimzia en los pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del tratamiento con cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de cimzia si un paciente desarrolla una infección grave. tenga precaución cuando considere el uso de cimzia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios y riesgos del tratamiento con cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con cimzia. Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Tuberculosis

Como se ha observado con otros antagonistas del tnf, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo las formas pulmonar, extrapulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con cimzia.

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de la tuberculina para la evaluación de infección de tuberculosis latente, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna bcg (bacilo de calmette y guérin) previa.

Considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado de o ha viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Antes de iniciar el tratamiento con cimzia considerar la profilaxis antituberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse que hayan recibido un curso de tratamiento adecuado. También debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con cimzia en pacientes que tienen varios factores de riesgo o factores altamente significativos para la infección de tuberculosis, y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. La decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente como los riesgos de profilaxis antituberculosis. Si es necesario, consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del tnf, incluyendo cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del tnf, incluyendo cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente debido a que las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al médico si los signos/síntomas (tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) sugestivos de una infección de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reactivación del virus de la hepatitis b (vhb)

Ha ocurrido reactivación de la hepatitis b en pacientes que reciben un antagonista del tnf, incluyendo cimzia, y son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). en algunos casos, la reactivación del vhb que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del tnf, ha sido fatal. la mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del vhb.

Se deben realizar pruebas de infección por hbv antes de iniciar el tratamiento con cimzia. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por vhb, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis b. no se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del vhb que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del tnf, para prevenir la reactivación del vhb. Los pacientes que son portadores del vhb y requieren de tratamiento con cimzia, deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección activa por vhb, a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del vhb, se debe suspender la terapia con cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del tnf después de controlar la reactivación del vhb, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere reiniciar la terapia con cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Neoplasias

No se conoce el papel potencial de los antagonistas del tnf en el desarrollo de neoplasias. en los estudios clínicos con cimzia y otros antagonistas del tnf, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre pacientes que recibieron antagonistas del tnf, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron placebo. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios, impiden obtener conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasias o que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con cimzia en estos pacientes.

Los pacientes con artritis reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de un antagonista tnf en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia antagonista de tnf, los pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del tnf.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del tnf (iniciación de la terapia < 18 años de edad), de los cuales cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el linfoma no hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. cimzia no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del tnf se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células t (hstcl, por sus siglas en inglés), un tipo raro de linfoma de las células t que tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal. La mayoría de los casos de antagonistas del tnf reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con enfermedad de crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del tnf en el momento o previo al diagnóstico.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de merckell en pacientes tratados con antagonistas del tnf, incluyendo cimzia. Se recomiendan exámenes periódicos en piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del tnf en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc) de moderada a grave, se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del tnf en pacientes con epoc, así como en pacientes con incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (icc) así como el inicio de nuevos casos de icc con los antagonistas del tnf, incluyendo cimzia. cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con icc; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con icc tratados con otros antagonistas del tnf, se observó empeoramiento de la icc e incremento en la mortalidad debido a icc. Se debe tener precaución cuando se utilice cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca y vigilarlos cuidadosamente.

Reacciones de hipersensibilidad

En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de cimzia e iniciar la terapia apropiada. no existe información sobre los riesgos del uso de cimzia en pacientes que han experimentado una severa reacción de hipersensibilidad a la terapia con otros antagonistas del tnf; en estos pacientes se debe tener precaución.

Reacciones Neurológicas

El uso de antagonistas del tnf se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución al considerar el uso de cimzia en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o afecciones de reciente inicio del sistema nervioso central. Se han reportado casos extraños de trastornos neurológicos, incluyendo trastornos convulsivos, neuritis de los nervios craneales, neuropatía periférica y mielitis transversa en pacientes tratados con cimzia; la relación causal con cimzia permanece poco clara.

Reacciones Hematológicas:

En raras ocasiones se han reportado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del tnf. De forma poco frecuente, se han reportado reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenia clínicamente significativa (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con cimzia. La relación causal de estos eventos con cimzia permanece poco clara.

Aunque no se ha identificado un grupo con alto riesgo, se debe tener precaución en los pacientes que son tratados con cimzia y que padecen o tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ej. fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con cimzia. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas significativas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con cimzia.

Uso con fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (farms biológicos) en estudios clínicos se observaron infecciones severas con el uso concomitante de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro antagonista del tnf, etanercept, sin un beneficio adicional en comparación con el etanercept sólo. También se observó un riesgo mayor de infección con el uso combinado de los antagonistas del tnf, abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, se pueden producir toxicidades similares con el uso de cimzia en estas combinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de cimzia en combinación con otros farms biológicos.

Autoinmunidad

El tratamiento con cimzia puede resultar en la formación de autoanticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. También se han reportado casos raros de sarcoidosis. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes al síndrome tipo lupus o sarcoidosis después de iniciar el tratamiento con cimzia, se debe suspender el tratamiento.

Inmunizaciones

Los pacientes en tratamiento con cimzia pueden recibir vacunas, con excepción de vacunas vivas o vivas atenuadas. No existe información disponible sobre la respuesta a las vacunas o la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas vivas en pacientes que reciben cimzia. No administre vacunas vivas o vacunas atenuadas concomitantemente con cimzia. En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, no se detectó diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los grupos de tratamiento con

cimzia y con placebo al aplicar la vacuna neumococcica polisacárida y la vacuna de la influenza de forma simultánea con cimzia. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos entre los grupos en tratamiento con cimzia y con el placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron cimzia y metotrexato concomitante, tuvieron una respuesta humoral menor en comparación con los pacientes que recibieron cimzia sólo. Se desconoce la significancia clínica de esto. cimzia no suprime la respuesta inmune humoral a la vacuna de polisacáridos de neumococo o a la vacuna de la influenza.

Inmunosupresión

Debido a que el factor de necrosis tumoral α (tnf α) interviene en el proceso de inflamación y modula las respuestas celulares inmunes, existe la posibilidad de que los antagonistas del tnf, incluyendo cimzia, puedan afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con cimzia en el desarrollo y curso de las neoplasias, así como de infecciones activas y/o crónicas, no está claramente entendido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010394 emitido con base en el Acta No. 14 de 2017 numeral 3.3.4., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Aprobación del Inserto Marzo 2017 (Current Content of Labeling 10-2015 CCDS2015-015+ Enfermedad de Crohn g2017-113)
- Aprobación del Resumen de las características del producto Versión Mar 2017 (CCDS Certolizumab pegol c2015-015+ Enfermedad de Crohn g2017-113)

Nuevas Indicaciones:

- Artritis reumatoide: Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.
- Espondilo-artritis axial: Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa,

incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica.

- Artritis Psoriásica: Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.
- Enfermedad de Crohn: Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2017, numeral 3.3.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de Indicaciones**
- **Aprobación del Inserto Marzo 2017 (Current Content of Labeling 10-2015 CCDS2015-015+ Enfermedad de Crohn g2017-113) allegado mediante radicado 2017129144**
- **Aprobación del Resumen de las características del producto Versión Mar 2017 (CCDS Certolizumab pegol c2015-015+ Enfermedad de Crohn g2017-113) allegado mediante radicado 2017129144**

Nuevas Indicaciones:

- **Artritis reumatoide:** Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.
- **Espondilo-artritis axial:** Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica.

- **Artritis Psoriásica:** Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.
- **Enfermedad de Crohn:** Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

3.2.4.2 FORTEO® 250 mcg/mL

Expediente : 19941419
Radicado : 2017135334
Fecha : 19/09/2017
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición: Cada mL contiene 250mcg de Teriparatida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopausicas con elevado riesgo de fracturas. Indicado para aumentar la masa osea en hombres con osteoporosis. Tratamiento de mujeres y hombres con osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida de un glucocorticoid e(dosis diarias equivalente a 5mg o mayores de prednisona) y con elevado riesgo de fractura. Esto incluye mujeres y hombres con historia de fracturas osteoporóticas o quienes tienen una dmo baja.

Contraindicaciones: No debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. No ha sido estudiado en poblaciones pediátricas. No deberá ser utilizado en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas. Debe excluirse del tratamiento a los pacientes con hipercalcemia preexistente. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente debido al potencial de exacerbar esta condición. No debe administrarse en mujeres embarazadas o que deseen amamantar.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDS05FEB15 PTC v4.0 (26Jul17)
- Información para prescribir versión CDS05FEB15 PTC v4.0 (26Jul17)

Nuevas indicaciones:

Forteo está indicado en adultos.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera.

Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-Cuantitativa.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Calcio sérico y urinario

En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida. Por lo que si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la última inyección de Forteo®. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio. Forteo® puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalciuria no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.

Urolitiasis

Forteo® no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Forteo® se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con Forteo® se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada. En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Forteo®. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con Forteo® debe interrumpirse.

Duración del tratamiento

Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil, deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Forteo®. Si el embarazo llegase a producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Forteo.

Embarazo

El uso de Forteo® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

El uso de Forteo® está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si teriparatida se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Los estudios realizados en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Propiedades Farmacológicas - Datos Preclínicos sobre Seguridad). No se ha estudiado el efecto de teriparatida sobre el desarrollo fetal humano. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Forteo® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En algunos pacientes se observó hipotensión ortostática o mareo transitorio. Estos pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de Forteo, no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que Forteo incrementa de forma transitoria el calcio sérico, Forteo se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Forteo se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y Forteo no modificó los efectos de Forteo sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con Forteo fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo.

Tabla de reacciones adversas

Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8% de los pacientes tratados con Forteo y el 84,5% de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: 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 ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes: Anemia
Trastornos del sistema inmunológico Raras: Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes: Hipercolesterolemia Poco frecuentes: Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/L, hiperuricemia Raras: Hipercalcemia superior a 3,25mmol/L
Trastornos psiquiátricos Frecuentes: Depresión
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: Mareo, cefalea, ciática, síncope
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Vértigo
Trastornos cardíacos Frecuentes: Palpitaciones Poco frecuentes: Taquicardia
Trastornos vasculares Frecuentes: Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes: Disnea

Poco frecuentes: Enfisema
Trastornos gastrointestinales Frecuentes: Náuseas, vómito, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico Poco frecuentes: Hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes: Dolor en las extremidades Frecuentes: Calambres musculares Poco frecuentes: Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*
Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis Raras: Fallo/insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes: Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección Poco frecuentes: Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección Raras: Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)
Exploraciones complementarias Poco frecuentes: Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina

* Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.

Descripción de las reacciones adversas

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia $\geq 1\%$ comparado con placebo: vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

Forteo aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En ensayos clínicos, 2,8% de los pacientes tratados con Forteo tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7% para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

En un ensayo clínico grande, se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida en un 2,8% de las mujeres que recibieron Forteo. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento.

No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas,

efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

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.

Conservación

Conservar siempre en refrigeración de 2°C a 8°C. El inyector (dispositivo) debe devolverse al refrigerador inmediatamente después de su uso.

Se ha demostrado una estabilidad química, física y microbiológica en uso durante 28 días cuando se conserva en refrigeración de 2°C a 8°C.

Puede utilizar Forteo® durante 28 días después de realizar la primera inyección siempre y cuando el inyector (dispositivo) se conserve en refrigeración de 2°C a 8°C. Cada inyector (dispositivo) debe desecharse de forma adecuada después de 28 días, aunque no esté vacío del todo.

No congelar. Evite colocar los inyectores (dispositivos) cerca del congelador del refrigerador para prevenir su congelación. No use Forteo® si está o ha estado congelado.

No conservar el inyector (dispositivo) con la aguja colocada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas indicaciones:

Forteo está indicado en adultos.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera.

Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa.**
- **Embarazo y lactancia.**
- **Hipercalcemia preexistente.**
- **Insuficiencia renal severa.**
- **Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.**
- **Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.**
- **Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.**
- **Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.**

Advertencias y precauciones especiales de uso

Calcio sérico y urinario

En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida. Por lo que si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la última inyección de Forteo®. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio. Forteo® puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalciuria no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.

Urolitiasis

Forteo® no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Forteo® se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con Forteo® se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada. En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Forteo®. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con Forteo® debe interrumpirse.

Duración del tratamiento

Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil, deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Forteo®. Si el embarazo llegase a producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Forteo.

Embarazo

El uso de Forteo® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

El uso de Forteo® está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si teriparatida se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Los estudios realizados en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción. No se ha estudiado el efecto de teriparatida sobre el desarrollo fetal humano. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Forteo® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En algunos pacientes se observó hipotensión ortostática o mareo transitorio. Estos pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de Forteo, no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que Forteo incrementa de forma transitoria el calcio sérico, Forteo se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Forteo se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y Forteo no modificó los efectos de Forteo sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con Forteo fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo.

Tabla de reacciones adversas

Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8% de los pacientes tratados con Forteo y el 84,5% de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: 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 ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes: Anemia
Trastornos del sistema inmunológico Raras: Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes: Hipercolesterolemia Poco frecuentes: Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/L, hiperuricemia Raras: Hipercalcemia superior a 3,25mmol/L
Trastornos psiquiátricos Frecuentes: Depresión
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: Mareo, cefalea, ciática, síncope
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Vértigo
Trastornos cardíacos Frecuentes: Palpitaciones Poco frecuentes: Taquicardia
Trastornos vasculares Frecuentes: Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes: Disnea Poco frecuentes: Enfisema
Trastornos gastrointestinales Frecuentes: Náuseas, vómito, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico Poco frecuentes: Hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes: Dolor en las extremidades Frecuentes: Calambres musculares Poco frecuentes: Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*
Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis Raras: Fallo/insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes: Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma

localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección Poco frecuentes: Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección Raras: Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)
Exploraciones complementarias Poco frecuentes: Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina

*** Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.**

Descripción de las reacciones adversas

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia $\geq 1\%$ comparado con placebo: vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

Forteo aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En ensayos clínicos, 2,8% de los pacientes tratados con Forteo tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7% para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

En un ensayo clínico grande, se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida en un 2,8% de las mujeres que recibieron Forteo. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

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.

Conservación

Conservar siempre en refrigeración de 2°C a 8°C. El inyector (dispositivo) debe devolverse al refrigerador inmediatamente después de su uso.

Se ha demostrado una estabilidad química, física y microbiológica en uso durante 28 días cuando se conserva en refrigeración de 2°C a 8°C.

Puede utilizar Forteo® durante 28 días después de realizar la primera inyección siempre y cuando el inyector (dispositivo) se conserve en refrigeración de 2°C a 8°C. Cada inyector (dispositivo) debe desecharse de forma adecuada después de 28 días, aunque no esté vacío del todo.

No congelar. Evite colocar los inyectores (dispositivos) cerca del congelador del refrigerador para prevenir su congelación. No use Forteo® si está o ha estado congelado.

No conservar el inyector (dispositivo) con la aguja colocada.

Adicionalmente, en cuanto al inserto y la información para prescribir, la Sala considera que el interesado debe ajustarlos en lo siguiente:

Se debe conservar en indicaciones “En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera”

Se debe retirar “No se han estudiado los efectos de FORTEO (Teriparatida) en la reducción del riesgo de fracturas en hombres.” Y sustituir por: “en los estudios clínicos realizados no se ha demostrado el efecto de FORTEO (Teriparatida) en la reducción del riesgo de fracturas en hombres”

Debe conservar en reacciones adversas: Trastornos del sistema inmunológico Raras: Anafilaxia, tal como lo solicita.

Aclarar la inconsistencia de la interacción con Furosemida y en el ítem de incompatibilidades ya que en lo solicitado lo retira pero en el inserto y la información para prescribir se mantiene

3.2.4.3 ZOMACTON®

Expediente : 19993232
Radicado : 2017140220
Fecha : 28/09/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 4mg de Somatropina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento a largo plazo de niños que han tenido fallas de crecimiento y para el tratamiento a largo plazo del retardo del crecimiento debido al síndrome de Turner confirmado por análisis de cromosomas

Contraindicaciones: El zomacton no se debe utilizar en niños con epífisis cerrada. Los pacientes con evidencia de progresión de una lesión intracraneal subyacente u otros neoplasmas activos no deben recibir zomacton ya que no se puede excluir el efecto que promueve el crecimiento de un tumor. Antes de iniciar la terapia con zomacton, los neoplasmas deben estar inactivos y se debe haber terminado la terapia anti-tumor. La hipersensibilidad a la somatropina o a cualquiera de los excipientes. El zomacton no se debe dar a bebés prematuros o a recién nacidos ya que el solvente contiene alcohol bencílico los pacientes con enfermedades críticas agudas que sufren complicaciones después de cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma accidental múltiple, falla respiratoria aguda o condiciones similares no deben ser tratadas con zomacton.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 20170310_V1
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017140220
- Resumen de las Características del Producto versión 20170906

Nueva indicación:

Zomacton está indicado para el tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debida a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento y para el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner confirmado a través de un análisis cromosómico.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Zomacton no debe administrarse a niños prematuros ni recién nacidos por contener alcohol bencílico.

Zomacton no debe utilizarse cuando hay evidencia de tumor maligno activo. Los tumores intracraneales deben permanecer inactivos y la terapia antitumoral debe haberse completado antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. Se deberá suspender el tratamiento en caso de evidencia de crecimiento tumoral.

Zomacton no debe utilizarse para promover el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Los pacientes que sufren un estado crítico agudo derivado de complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos por accidente, fallo respiratorio agudo u otras condiciones similares no deberán ser tratados con Zomacton.

En niños con enfermedad crónica renal deberá retirarse el tratamiento con Zomacton tras el trasplante renal.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada.

Zomacton no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que poseen baja estatura debido a la confirmación genética del Síndrome Prader-Willi, a menos que también dispongan de un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han reportado casos de apnea de sueño y muerte repentina tras iniciar la terapia con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea de sueño, o infección respiratoria no identificada.

Se han comunicado casos raros de hipertensión intra-craneal benigna. En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda realizar un examen de fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no hay evidencia suficiente para orientar en la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento es necesario monitorizar con cuidado los síntomas de hipertensión intracraneal.

Se han comunicado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tratado con somatropina, así como en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes sin factores de riesgo tratados con hormona de crecimiento.

Como con todos los productos que contienen somatropina, un porcentaje pequeño de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no hay ningún efecto en el crecimiento. Se debe realizar un análisis de los anticuerpos a la somatropina en cualquier paciente que no responda a la terapia.

La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, por tanto, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por tanto, se debe realizar una monitorización de la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo se debe monitorizar estrechamente la terapia sustitutiva estándar cuando se administra un tratamiento con somatropina.

Debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina se debe monitorizar a los pacientes para detectar una posible intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, podría requerirse un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con productos que contienen somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben estar monitorizados estrechamente durante la terapia con somatropina. Zomacton debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados con frecuencia para conocer la progresión ó recurrencia de la enfermedad subyacente. En niños que han sobrevivido al cáncer, se ha notificado un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina tras su primera neoplasia. Los tumores intracraneales, en particular.

meningiomas, fueron los más frecuentes de estas neoplasias secundarias en pacientes tratados con radiación en la cabeza en su primera neoplasia.

El tratamiento debe ser interrumpido cuando existe progresión ó recurrencia de la lesión.

En pacientes con enfermedades malignas previas se debe prestar especial atención a señales y síntomas que indiquen una recaída.

Durante un rápido crecimiento puede tener lugar escoliosis en cualquier niño. Durante el tratamiento con somatropina se deberán monitorizar los signos de escoliosis.

En los pacientes con alteraciones endocrinas puede desarrollarse con mayor frecuencia desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur.

En caso de que el paciente en tratamiento con Zomacton empezara a desarrollar una cojera o dolor en rodilla o cadera, este acontecimiento debería comunicarse inmediatamente a su médico.

Los efectos del tratamiento con la hormona de crecimiento en la recuperación, se han estudiado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos gravemente enfermos que sufrían complicaciones derivadas de una cirugía cardíaca, cirugía abdominal, politraumatismo o fallo respiratorio agudo. La mortalidad fue mayor (42% vs 19%) entre los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis 5,3 a 8 mg/día) en comparación con aquellos tratados con placebo. Basándonos en esta información, este tipo de pacientes no deberían ser tratados con hormona de crecimiento. Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento en pacientes gravemente enfermos, los beneficios sobre la continuación del tratamiento en esta situación, deben sopesarse frente a los riesgos potenciales.

Aunque raro, la pancreatitis deberá considerarse en niños tratados con somatropina, especialmente en aquellos que desarrollen dolor abdominal.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de cloruro sódico (23mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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:

Nueva indicación:

Zomacton está indicado para el tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debida a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento confirmada clínica y paraclínica y para el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner confirmado a través de un análisis cromosómico.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Zomacton no debe administrarse a niños prematuros ni recién nacidos por contener alcohol bencílico.

Zomacton no debe utilizarse cuando hay evidencia de tumor maligno activo. Los tumores intracraneales deben permanecer inactivos y la terapia antitumoral debe haberse completado antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. Se deberá suspender el tratamiento en caso de evidencia de crecimiento tumoral.

Zomacton no debe utilizarse para promover el crecimiento en niños con epífisís cerradas.

Los pacientes que sufren un estado crítico agudo derivado de complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos por accidente, fallo respiratorio agudo u otras condiciones similares no deberán ser tratados con Zomacton.

En niños con enfermedad crónica renal deberá retirarse el tratamiento con Zomacton tras el trasplante renal.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada.

Zomacton no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que poseen baja estatura debido a la confirmación genética del Síndrome Prader-Willi, a menos que también dispongan de un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han reportado casos de apnea de sueño y muerte repentina tras iniciar la terapia con hormona de

crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea de sueño, o infección respiratoria no identificada.

Se han comunicado casos raros de hipertensión intra-craneal benigna. En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda realizar un examen de fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no hay evidencia suficiente para orientar en la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento es necesario monitorizar con cuidado los síntomas de hipertensión intracraneal.

Se han comunicado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tratado con somatropina, así como en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes sin factores de riesgo tratados con hormona de crecimiento.

Como con todos los productos que contienen somatropina, un porcentaje pequeño de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no hay ningún efecto en el crecimiento. Se debe realizar un análisis de los anticuerpos a la somatropina en cualquier paciente que no responda a la terapia.

La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, por tanto, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por tanto, se debe realizar una monitorización de la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo se debe monitorizar estrechamente la terapia sustitutiva estándar cuando se administra un tratamiento con somatropina.

Debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina se debe monitorizar a los pacientes para detectar una posible intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, podría requerirse un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con productos que contienen somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben estar monitorizados estrechamente durante la terapia con

somatropina. Zomacton debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados con frecuencia para conocer la progresión ó recurrencia de la enfermedad subyacente. En niños que han sobrevivido al cáncer, se ha notificado un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina tras su primera neoplasia. Los tumores intracraneales, en particular.

Meningiomas, fueron los más frecuentes de estas neoplasias secundarias en pacientes tratados con radiación en la cabeza en su primera neoplasia.

El tratamiento debe ser interrumpido cuando existe progresión ó recurrencia de la lesión.

En pacientes con enfermedades malignas previas se debe prestar especial atención a señales y síntomas que indiquen una recaída.

Durante un rápido crecimiento puede tener lugar escoliosis en cualquier niño. Durante el tratamiento con somatropina se deberán monitorizar los signos de escoliosis.

En los pacientes con alteraciones endocrinas puede desarrollarse con mayor frecuencia desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur.

En caso de que el paciente en tratamiento con Zomacton empezara a desarrollar una cojera o dolor en rodilla o cadera, este acontecimiento debería comunicarse inmediatamente a su médico.

Los efectos del tratamiento con la hormona de crecimiento en la recuperación, se han estudiado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos gravemente enfermos que sufrían complicaciones derivadas de una cirugía cardíaca, cirugía abdominal, politraumatismo o fallo respiratorio agudo. La mortalidad fue mayor (42% vs 19%) entre los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis 5,3 a 8 mg/día) en comparación con aquellos tratados con placebo. Basándonos en esta información, este tipo de pacientes no deberían ser tratados con hormona de crecimiento. Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento en pacientes gravemente enfermos, los beneficios sobre la continuación del tratamiento en esta situación, deben sopesarse frente a los riesgos potenciales.

Aunque raro, la pancreatitis deberá considerarse en niños tratados con somatropina, especialmente en aquellos que desarrollen dolor abdominal.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de cloruro sódico (23mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto, la información para prescribir y el resumen de las características del producto al presente concepto.

3.2.4.4 SIMPONI® 50 mg SIMPONI® I.V.

Expediente : 20069677 / 20018951
Radicado : 2017141535 / 2017146538
Fecha : 29/09/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada o cada pluma precargada contiene: golimumab 50 mg
Cada vial por 4 mL contiene: golimumab 50 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Simponi® iv, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide moderada a severamente activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda el uso en mujeres embarazadas y en lactancia. Niños menores de 18 años. **Precauciones:** infecciones: tuberculosis, reactivación del virus de la hepatitis b. Neoplasias y trastornos linfoproliferativos, neoplasias pediátricas, linfoma y leucemia, neoplasias distintas al linfoma, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos neurológicos (pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico), reacciones hematológicas, administración concomitante con anakinra y abatacept, vacunas, reacciones alérgicas. **Advertencias:** cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección. Sensibilidad al látex. Reacciones de hipersensibilidad.

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 Junio 30 de 2017
- Información para prescribir versión Junio 30 de 2017

Nuevas indicaciones:
Artritis reumatoide (AR)

Simponi®, mediante administración subcutánea (SC), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa (IV), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Artritis psoriásica (APs)

Simponi®, mediante administración subcutánea, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos

modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa, solo o en combinación con MTX, está indicado para:

- Reducir los signos y síntomas
- Mejorar la función física
- Inhibir la progresión del daño estructural
- Mejorar la entesitis y la dactilitis
- Mejorar la psoriasis y la enfermedad de psoriasis en uñas
- Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Espondilitis anquilosante (EA)

Simponi®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa, está indicado para:

- Reducir los signos y síntomas
- Mejorar la función física
- Mejorar el rango de movimiento
- Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA)

Simponi®, mediante administración subcutánea, está indicado en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

Colitis ulcerativa (CU)

Simponi®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión Junio 30 de 2017**
- **Información para prescribir versión Junio 30 de 2017**

Nuevas indicaciones:
Artritis reumatoide (AR)

Simponi®, mediante administración subcutánea (SC), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa (IV), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Artritis psoriásica (APs)

Simponi®, mediante administración subcutánea, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa, solo o en combinación con MTX, está indicado para:

- **Reducir los signos y síntomas**
- **Mejorar la función física**

- Inhibir la progresión del daño estructural
- Mejorar la entesitis y la dactilitis
- Mejorar la psoriasis y la enfermedad de psoriasis en uñas
- Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Espondilitis anquilosante (EA)

Simponi®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa, está indicado para:

- Reducir los signos y síntomas
- Mejorar la función física
- Mejorar el rango de movimiento
- Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA)

Simponi®, mediante administración subcutánea, está indicado en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

Colitis ulcerativa (CU)

Simponi®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

3.2.4.5 **NPLATE® 250 mcg** **NPLATE® 500 mcg**

Expediente : 20027769 / 20036108
Radicado : 2017021275 / 2017133715 / 2017021282 /
Fecha : 15/09/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
Cada 0.5mL contiene 250mcg de Romiplostim
Cada 1mL contiene 500mcg de Romiplostim

Forma farmacéutica: Polvo para 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 alguno de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E. coli*.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o bien son potenciales efectos de clase, basados en el mecanismo de Acción farmacológica de los estimuladores del receptor de la trombopoyetina (TPO).

- Reparación de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento.
- Aumento de la reticulina en la médula ósea.
- Complicaciones tromboticas / tromboembolicas.
- Progresión de neoplasias hematopoyéticas existentes o síndrome mielodisplásico (SMD)
- pérdida de respuesta a romiplostim.
- efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos.

Uso por especialista

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008950, emitido mediante Acta No. 10 de 2017, numeral 3.3.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario
- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión 6, de septiembre de 2017
- Información para prescribir versión 6, de septiembre de 2017

Nueva dosificación:

Dosis y administración

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Nplate se administra vía subcutánea. La dosis inicial recomendada de Nplate es 1 mcg/kg, basada en el peso corporal real, administrada una vez por semana como inyección subcutánea. La dosis debe ajustarse de modo que los pacientes alcancen y mantengan sus recuentos de plaquetas dentro del rango de plaquetas recomendado de $50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$.

Adultos:

En los estudios controlados con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia para los pacientes sometidos a esplenectomía estuvo entre 2 mcg/kg a 7 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) y para los pacientes no sometidos a esplenectomía estuvo entre 1 mcg/kg a 3 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 2 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Pacientes Pediátricos:

En un estudio controlado con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia fue de 3 mcg/kg a 10 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 5,5 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Los ajustes de dosis deben basarse en los recuentos de plaquetas controlados semanalmente hasta que se encuentren estables dentro del rango recomendado. De ahí en adelante, los recuentos de plaquetas deben medirse al menos

mensualmente y los ajustes de dosis apropiados deben realizarse de acuerdo con la Tabla Ajuste de Dosis para Pacientes Adultos (Tabla 1) o la Tabla Ajuste de Dosis para Pacientes Pediátricos (Tabla 2) con el fin de mantener el recuento de plaquetas dentro del rango recomendado. Ver la Tabla 1 y la Tabla 2 que se encuentran a continuación para el ajuste y monitoreo de la dosis.

Nplate está previsto para uso crónico.

Cálculo de Dosis

El volumen a administrar se calcula basado en el peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.

Tabla 1. Guía para Ajuste de Dosis en Adultos Basado en el Recuento de Plaquetas

Recuento de Plaquetas (x 10⁹/L)	Acción	Frecuencia de Ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 400	Ajustar la dosis en 1 mcg/kg (aumento o disminución) según el criterio del médico para alcanzar el recuento de plaquetas recomendado entre 50 y 200 x 10⁹/L.	Cada 2 semanas
> 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10 ⁹ /L. - Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. - Considerar mantener la dosis de romiplostim si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		
Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de la Respuesta a Nplate.		

Tabla 2. Guía para Ajuste de Dosis en Pacientes Pediátricos Basado en el Recuento de Plaquetas

Recuento de Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de Ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 200	Mantener la dosis constante.	Cada semana
> 200 a < 400 durante 2 semanas consecutivas	Disminuir la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
≥ 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10 ⁹ /L. - Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. - Considerar mantener la dosis de Nplate si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de la dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		
Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de la Respuesta a Nplate.		

Tabla 3. Guía para Calcular la Dosis del Paciente y el Volumen a Administrar de Nplate

Dosis del Paciente	Dosis del Paciente (mcg) = Peso (kg) x Dosis en mcg/kg Cuando se calcule la dosis inicial, siempre se deberá utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento. - En adultos, los ajustes de dosis futuros se basarán únicamente en los cambios de los recuentos de plaquetas. - En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis futuros se basarán en los cambios de los recuentos de plaquetas y en los cambios en el peso corporal. Se recomienda medir el peso corporal cada 12 semanas.
--------------------	--

Si la Dosis del Paciente es ≥ 23 mcg	Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución. La concentración resultante es de 500 mcg/mL. Volumen a Administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/500 mcg/mL (Redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).
Si la Dosis del Paciente es < 23 mcg	La dilución es necesaria para garantizar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución. La concentración resultante es de 125 mcg/mL. Volumen a Administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/125 mcg/mL (Redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).
Ejemplo	Un paciente de 10 kg inicia a una dosis de 1 mcg/kg de romiplostim. Dosis individual para el paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg Debido a que la dosis es < 23 mcg, la dilución es necesaria para asegurar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución. La concentración resultante es de 125 mcg/mL. Volumen a Administrar (mL) = 10 mcg/125 mcg/mL = 0,08 mL

Discontinuación del Tratamiento

Después de la discontinuación del tratamiento se espera recurrencia de la trombocitopenia. Los pacientes deberían ser evaluados clínicamente periódicamente, y el médico tratante debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Suspenda Nplate si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente para evitar un sangrado clínicamente importante, después de 4 semanas de administración semanal de la dosis más alta de 10 mcg/kg.

Uso de Nplate con Terapias Farmacológicas Concomitantes para la Púrpura Trombocitopénica Inmune (Idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, IVIG e inmunoglobulina anti-D. Los corticosteroides, danazol y azatioprina se redujeron o suspendieron cuando se administraron en combinación con Nplate.

Incompatibilidades

Nplate debe reconstituirse únicamente con Agua Estéril para Inyección. No mezclar con soluciones de otros medicamentos. No utilizar solución salina o agua bacteriostática.

Nplate no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse como infusión. Ningún otro medicamento debe agregarse a las soluciones que contengan romiplostim.

Cuando se requiera dilución (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución), se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. No utilizar dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han evaluado otros diluyentes.

Reconstitución

El vial monodosis de 250 mcg se reconstituye con 0,72 mL de Agua Estéril para Inyección, lo que produce una concentración de 500 mcg/mL (la dosis total extraíble por vial es de 250 mcg en 0,50 mL). Un sobrellenado adicional es incluido en cada vial para garantizar la administración de 250 mcg de romiplostim (Tabla 4).

El vial monodosis de 500 mcg se reconstituye con 1,20 mL de Agua Estéril para Inyección, lo que produce una concentración de 500 mcg/mL (la dosis total extraíble por vial es de 500 mcg en 1,00 mL). Un sobrellenado adicional es incluido en cada vial para garantizar la administración de 500 mcg de romiplostim (Tabla 4).

Como el volumen de inyección puede ser muy pequeño, se debe utilizar una jeringa con graduaciones de 0,01 mL. Para la reconstitución del medicamento se debe utilizar únicamente Agua Estéril para Inyección. No se deben utilizar soluciones de cloruro de sodio o agua bacteriostática en la reconstitución del medicamento.

Durante la reconstitución, el contenido del vial puede rotarse suavemente e invertirse. Evitar agitar en exceso o vigorosamente: NO SACUDIR. Generalmente, la disolución de Nplate tarda menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser clara e incolora. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y/o alteración de la coloración. No administrar Nplate si se observan partículas y/o alteración de la coloración. El producto reconstituido debe administrarse dentro de las 24 horas, ya que no contiene conservantes. El producto reconstituido puede permanecer a temperatura ambiente de 25°C o

refrigerarse entre 2°C y 8°C hasta 24 horas antes de la administración. El producto reconstituido debe protegerse de la luz.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda utilizarlo inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto posreconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve romiplostim reconstituido en la jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Deseche las partes no utilizadas. No mezcle partes no utilizadas de los viales. No administre más de una dosis de un vial.

Tabla 4. Contenido del Vial y Reconstitución de los Viales monodosis de Nplate

Vial monodosis de Nplate	Contenido Total de Romiplostim por Vial		Volumen de Agua Estéril para Inyección		Producto Administrable y Volumen	Concentración Final
250 mcg	375 mcg	agregar	0,72 mL	=	250 mcg en 0,50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	agregar	1,20 mL	=	500 mcg en 1,00 mL	500 mcg/mL

Dilución (Necesaria cuando la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg)

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes establecidos de Agua Estéril para Inyección resulta en una concentración de 500 mcg/mL en todos los tamaños de vial. Si la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg, se requiere un paso adicional de dilución a 125 mcg/mL con cloruro de sodio al 0,9% (USP o equivalente) estéril y sin conservantes; para garantizar el volumen exacto (ver la siguiente tabla).

Tabla 5. Guía de Dilución

Vial monodosis de Nplate	Agregar este volumen de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes, al vial reconstituido	Concentración después de la dilución
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL

500 mcg	3,75 mL	125 mcg/mL
---------	---------	------------

Para la dilución se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. Para la dilución no se debe utilizar Dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han realizado pruebas con otros diluyentes.

Después de la dilución:

Se demostró estabilidad física y química en uso por 4 horas a 25°C cuando el producto diluido se mantuvo en una jeringa desechable, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) cuando el producto diluido se mantuvo en el vial original. Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 4 horas a 25°C en jeringas desechables, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) en los viales originales, protegidos de la luz.

Precauciones Durante la Administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de Agua Estéril para Inyección. Se debe tener especial cuidado para asegurar que el volumen apropiado de Nplate es retirado del vial para la administración subcutánea.

Nuevo grupo etario:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de un año de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- 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 indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de un año de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- 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 precauciones y advertencias:

Advertencias

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de la trombopoyetina (TPO).

Reaparición de Trombocitopenia y Hemorragia, Tras la Finalización del Tratamiento

Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; adultos y niños, podrían desarrollar trombocitopenia de mayor grado de 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

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)

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.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes adultos 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 ha establecido el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de la 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. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación precisa depende de un paso de dilución adicional después de la reconstitución. 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 materno y se evidenció aumento de pérdidas posimplantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y posnatal 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

La seguridad y la eficacia de romiplostim en pacientes pediátricos de 1 o más años de edad, se evaluaron en dos estudios controlados con placebo, aleatorizados, un estudio Fase 1/2 y un estudio Fase 3.

Los resultados de un estudio pivotal demuestran que la incidencia de la respuesta plaquetaria duradera de los pacientes es de 10,0% en el grupo de placebo y de 52,4% en el grupo de romiplostim. La diferencia y el IC 95% de la tasa de incidencia fue de 42,4% (22,4%; 62,4%). El OR para romiplostim con respecto a placebo fue 9,05 (IC 95%: 1,90; 43,20, valor $p = 0,0018$).

Al igual que en los datos de los ensayos en adultos con PTI, romiplostim indujo altas tasas de respuesta plaquetaria duradera y global, con un perfil de seguridad similar en niños con trombocitopenia inmune sintomática con una duración de más de 6 meses.

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.

Interacciones Medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos Sobre los Ensayos de Laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2017, numeral 3.3.6., 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:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de grupo etario**
- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Nueva dosificación:

Dosis y administración

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Nplate se administra vía subcutánea. La dosis inicial recomendada de Nplate es 1 mcg/kg, basada en el peso corporal real, administrada una vez por semana como inyección subcutánea. La dosis debe ajustarse de modo que los pacientes alcancen y mantengan sus recuentos de plaquetas dentro del rango de plaquetas recomendado de $50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$.

Adultos:

En los estudios controlados con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia para los pacientes sometidos a esplenectomía estuvo entre 2 mcg/kg a 7 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) y para los pacientes no sometidos a esplenectomía estuvo entre 1 mcg/kg a 3 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 2 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Pacientes Pediátricos:

En un estudio controlado con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia fue de 3 mcg/kg a 10 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 5,5 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Los ajustes de dosis deben basarse en los recuentos de plaquetas controlados semanalmente hasta que se encuentren estables dentro del rango recomendado. De ahí en adelante, los recuentos de plaquetas deben medirse al menos mensualmente y los ajustes de dosis apropiados deben realizarse de acuerdo con la Tabla Ajuste de Dosis para Pacientes Adultos (Tabla 1) o la Tabla Ajuste de Dosis para Pacientes Pediátricos (Tabla 2) con el fin de mantener el recuento de plaquetas dentro del rango recomendado. Ver la Tabla 1 y la Tabla 2 que se encuentran a continuación para el ajuste y monitoreo de la dosis.

Nplate está previsto para uso crónico.

Cálculo de Dosis

El volumen a administrar se calcula basado en el peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.

Tabla 1. Guía para Ajuste de Dosis en Adultos Basado en el Recuento de Plaquetas

Recuento de Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de Ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 400	Ajustar la dosis en 1 mcg/kg (aumento o disminución) según el criterio del médico para alcanzar el recuento de plaquetas recomendado entre 50 y 200 x 10 ⁹ /L.	Cada 2 semanas
> 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10 ⁹ /L. - Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. - Considerar mantener la dosis de romiplostim si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		
Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de la Respuesta a Nplate.		

Tabla 2. Guía para Ajuste de Dosis en Pacientes Pediátricos Basado en el Recuento de Plaquetas

Recuento de Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de Ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		

Recuento de Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción	Frecuencia de Ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 200	Mantener la dosis constante.	Cada semana
> 200 a < 400 durante 2 semanas consecutivas	Disminuir la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
≥ 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10 ⁹ /L. - Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. - Considerar mantener la dosis de Nplate si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de la dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		
Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de la Respuesta a Nplate.		

Tabla 3. Guía para Calcular la Dosis del Paciente y el Volumen a Administrar de Nplate

Dosis del Paciente	Dosis del Paciente (mcg) = Peso (kg) x Dosis en mcg/kg Cuando se calcule la dosis inicial, siempre se deberá utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento. - En adultos, los ajustes de dosis futuros se basarán únicamente en los cambios de los recuentos de plaquetas. - En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis futuros se basarán en los cambios de los recuentos de plaquetas y en los cambios en el peso corporal. Se recomienda medir el peso corporal cada 12 semanas.
Si la Dosis del Paciente es ≥ 23 mcg	Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución. La concentración resultante es de 500 mcg/mL. Volumen a Administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/500 mcg/mL (Redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).
Si la Dosis del Paciente es < 23 mcg	La dilución es necesaria para garantizar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución. La concentración resultante es de 125 mcg/mL. Volumen a Administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/125 mcg/mL (Redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).
Ejemplo	Un paciente de 10 kg inicia a una dosis de 1 mcg/kg de romiplostim. Dosis individual para el paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg Debido a que la dosis es < 23 mcg, la dilución es necesaria para asegurar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución. La concentración resultante es de 125 mcg/mL. Volumen a Administrar (mL) = 10 mcg/125 mcg/mL = 0,08 mL

Discontinuación del Tratamiento

Después de la discontinuación del tratamiento se espera recurrencia de la trombocitopenia. Los pacientes deberían ser evaluados clínicamente periódicamente, y el médico tratante debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Suspenda Nplate si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente para evitar un sangrado clínicamente importante, después de 4 semanas de administración semanal de la dosis más alta de 10 mcg/kg.

Uso de Nplate con Terapias Farmacológicas Concomitantes para la Púrpura Trombocitopénica Inmune (Idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, IVIG e inmunoglobulina anti-D. Los corticosteroides, danazol y azatioprina se redujeron o suspendieron cuando se administraron en combinación con Nplate.

Incompatibilidades

Nplate debe reconstituirse únicamente con Agua Estéril para Inyección. No mezclar con soluciones de otros medicamentos. No utilizar solución salina o agua bacteriostática.

Nplate no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse como infusión. Ningún otro medicamento debe agregarse a las soluciones que contengan romiplostim.

Cuando se requiera dilución, se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. No utilizar dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han evaluado otros diluyentes.

Reconstitución

El vial monodosis de 250 mcg se reconstituye con 0,72 mL de Agua Estéril para Inyección, lo que produce una concentración de 500 mcg/mL (la dosis total extraíble por vial es de 250 mcg en 0,50 mL). Un sobrellenado adicional es incluido en cada vial para garantizar la administración de 250 mcg de romiplostim (Tabla 4).

El vial monodosis de 500 mcg se reconstituye con 1,20 mL de Agua Estéril para Inyección, lo que produce una concentración de 500 mcg/mL (la dosis total extraíble por vial es de 500 mcg en 1,00 mL). Un sobrellenado adicional es incluido en cada vial para garantizar la administración de 500 mcg de romiplostim (Tabla 4).

Como el volumen de inyección puede ser muy pequeño, se debe utilizar una jeringa con graduaciones de 0,01 mL. Para la reconstitución del medicamento se debe utilizar únicamente Agua Estéril para Inyección. No se deben utilizar soluciones de cloruro de sodio o agua bacteriostática en la reconstitución del medicamento.

Durante la reconstitución, el contenido del vial puede rotarse suavemente e invertirse. Evitar agitar en exceso o vigorosamente: **NO SACUDIR**. Generalmente, la disolución de Nplate tarda menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser clara e incolora. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y/o alteración de la coloración. No administrar Nplate si se observan partículas y/o alteración de la coloración. El producto reconstituido debe administrarse dentro de las 24 horas, ya que no contiene conservantes. El producto reconstituido puede permanecer a temperatura ambiente de 25°C o refrigerarse entre 2°C y 8°C hasta 24 horas antes de la administración. El producto reconstituido debe protegerse de la luz.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda utilizarlo inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto posreconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve romiplostim reconstituido en la jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Deseche las partes no utilizadas. No mezcle partes no utilizadas de los viales. No administre más de una dosis de un vial.

Tabla 4. Contenido del Vial y Reconstitución de los Viales monodosis de Nplate

Vial monodosis de Nplate	Contenido Total de Romiplostim por Vial		Volumen de Agua Estéril para Inyección		Producto Administrable y Volumen	Concentración Final
250 mcg	375 mcg	agregar	0,72 mL	=	250 mcg en 0,50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	agregar	1,20 mL	=	500 mcg en 1,00 mL	500 mcg/mL

Dilución (Necesaria cuando la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg)

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes establecidos de Agua Estéril para Inyección resulta en una concentración de 500 mcg/mL en todos los tamaños de vial. Si la dosis calculada para el paciente es menor a

23 mcg, se requiere un paso adicional de dilución a 125 mcg/mL con cloruro de sodio al 0,9% (USP o equivalente) estéril y sin conservantes; para garantizar el volumen exacto (ver la siguiente tabla).

Tabla 5. Guía de Dilución

Vial monodosis de Nplate	Agregar este volumen de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes, al vial reconstituido	Concentración después de la dilución
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL
500 mcg	3,75 mL	125 mcg/mL

Para la dilución se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. Para la dilución no se debe utilizar Dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han realizado pruebas con otros diluyentes.

Después de la dilución:

Se demostró estabilidad física y química en uso por 4 horas a 25°C cuando el producto diluido se mantuvo en una jeringa desechable, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) cuando el producto diluido se mantuvo en el vial original.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 4 horas a 25°C en jeringas desechables, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) en los viales originales, protegidos de la luz.

Precauciones Durante la Administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de Agua Estéril para Inyección. Se debe tener especial cuidado para asegurar que el volumen apropiado de Nplate es retirado del vial para la administración subcutánea.

Nuevo grupo etario:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de un año de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- 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 indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de un año de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- 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 precauciones y advertencias:

Advertencias

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de la trombopoyetina (TPO).

Reaparición de Trombocitopenia y Hemorragia, Tras la Finalización del Tratamiento

Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; adultos y niños, podrían desarrollar trombocitopenia de mayor grado de 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

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)

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.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes adultos 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 ha establecido el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de la 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. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación precisa depende de un paso de dilución adicional después de la reconstitución. 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 materno y se evidenció aumento de pérdidas posimplantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y posnatal 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 perinatal 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

La seguridad y la eficacia de romiplostim en pacientes pediátricos de 1 o más años de edad, se evaluaron en dos estudios controlados con placebo, aleatorizados, un estudio Fase 1/2 y un estudio Fase 3.

Los resultados de un estudio pivotal demuestran que la incidencia de la respuesta plaquetaria duradera de los pacientes es de 10,0% en el grupo de placebo y de 52,4% en el grupo de romiplostim. La diferencia y el IC 95% de la tasa de incidencia fue de 42,4% (22,4%; 62,4%). El OR para romiplostim con respecto a placebo fue 9,05 (IC 95%: 1,90; 43,20, valor $p = 0,0018$).

Al igual que en los datos de los ensayos en adultos con PTI, romiplostim indujo altas tasas de respuesta plaquetaria duradera y global, con un perfil de seguridad similar en niños con trombocitopenia inmune sintomática con una duración de más de 6 meses.

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.

Interacciones Medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos Sobre los Ensayos de Laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio

Su eficacia es reducida en menores de 6 años de edad

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir ya que no se ajusta al presente concepto en cuanto a incluir en precauciones y advertencias: **Su eficacia es reducida en menores de 6 años de edad.**

3.2.4.6 KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509
Radicado : 2017147977
Fecha : 12/10/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4mL contiene 100mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas (nscic, por sus siglas en inglés), cuyos tumores expresan pd-l1, 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 aprobada para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Contraindicaciones: Keytruda® está Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron

manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo.

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 administrar 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 siguiendo la disminución 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 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 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] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción 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 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 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.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome guillain-barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión 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.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 092017
- Información para prescribir versión 092017

Nueva dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas como Monoterapia

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Al administrar Keytruda como parte de una combinación con pemetrexed y carboplatino, Keytruda debe administrarse primero. Ver también la información para prescribir de pemetrexed y carboplatino.

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: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grado 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
		Para pacientes con

		endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Keytruda, entonces Keytruda debe descontinuar permanentemente

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.

- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

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 platino-pemetrexed, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, no resecable o 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 carcinoma urotelial metastásico, que no son elegibles para tratamiento con quimioterapia que contiene cisplatino.

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron KEYTRUDA. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente

no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la

dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. 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, descontinuar 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 huesped (GVHD, por sus siglas en inglés) ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

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 descontinuar 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.

Terapia Combinada

La incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente y de las reacciones relacionadas a la infusión con KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y carboplatino, fueron consistentes con las observadas con KEYTRUDA como monoterapia.

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:

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 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2117				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

*En pacientes con Carcinoma de Cabeza y Cuello Escamoso Celular HNSCC (n=192) la incidencia de hipotiroidismo fue 14.1% (todos los grados) con 0.5% Grado 3. En pacientes con Linfoma **Hodgkin** clásico cHL (n=241) la incidencia de hipotiroidismo fue 12.9%; todos los casos fueron Grado 1 o 2.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de

KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 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: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
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 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: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
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 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: 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)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	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				
Prurito	14	<1	7	0
Sarpullido	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda en terapia combinada en Keynote-021.

Tabla : Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con pemetrexed y carboplatino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron pemetrexed y carboplatino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o 2% [Grados 3-4]) (Keynote 021)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Carboplatino n=59		Pemetrexed + Carboplatino n=62	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	71	3.4	50	0
Trastornos Gastrointestinales				
Náusea	68	1.7	56	0
Constipación	51	0	37	1.6
Vómito	39	1.7	27	0
Diarrea	37	1.7	23	1.6
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Exantema	31	1.7	16	0
Prurito	24	0	4.8	0
Alopecia	20	0	3.2	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disnea	39	3.4	21	0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	31	0	16	1.6
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	20	0	3.2	0

* Clasificados mediante NCI CTCAE v4.0

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos fase III para la indicación propuesta que permitan verificar y describir el beneficio clínico de pembrolizumab en combinación con quimioterapia con platino-pemetrexed versus platino-pemetrexed dado que lo presentado corresponde a un estudio fase II en curso, donde no se evidencian beneficios en desenlaces como sobrevida global ni calidad de vida.

Adicionalmente, para carcinoma urotelial y carcinoma de pulmón de células no pequeñas como monoterapia, la Sala considera que el interesado no presenta estudios que soporten las indicaciones.

3.2.7 NUEVA CONCENTRACIÓN

3.2.7.1 ZOMACTON® 10 mg

Expediente : 20134747
Radicado : 2017144300
Fecha : 05/10/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Wasserburguer Arzneimittelwerk GmbH

Composición: Cada vial contiene 10mg de Somatropina

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: Zomacton está indicado para:

- El tratamiento a largo plazo en niños que tienen problemas de crecimiento debido a una secreción insuficiente de hormona de crecimiento
- El tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner confirmado a través de un análisis cromosómico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a somatropina o a algunos de los excipientes

La somatropina no debe utilizarse cuando hay evidencia de tumor maligno activo. Los tumores intracraneales deben permanecer inactivos y la terapia antitumoral debe haberse completado antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. Se deberá suspender el tratamiento en caso de evidencia de crecimiento tumoral.

La somatropina no debe utilizarse para promover el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Los pacientes que sufren un estado crítico agudo derivado de complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos por accidente, fallo respiratorio agudo u otras condiciones similares no deberán ser tratados con somatropina.

En niños con enfermedad crónica renal deberá retirarse el tratamiento con somatropina tras el transplante renal

Precauciones y advertencias:

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (ver sección 4.2).

Se han observado casos muy raros de miositis que pueden ser debidos a la presencia de metacresol como excipiente. En caso de mialgia o dolor desproporcionado en el lugar de inyección, debe considerarse miositis y, si se confirma, se deberá usar una presentación de Zomacton sin metacresol.

Pacientes con el Síndrome Prader-Willi

Zomacton no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que poseen baja estatura debido a la confirmación genética del Síndrome Prader-Willi, a menos que también dispongan de un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han reportado casos de apnea de sueño y muerte repentina tras iniciar la terapia con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea de sueño o infección respiratoria no identificada.

Hipertensión intra-craneal

Se han reportado casos raros de hipertensión intra-craneal benigna. En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náuseas y/o vómito, se recomienda realizar examen de fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento (ver también sección 4.8). Actualmente, no hay evidencia suficiente para orientar en la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento es necesario monitorizar con cuidado los síntomas de hipertensión intracraneal.

Leucemia

Se han comunicado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, así como en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes sin factores de riesgo tratados con hormona de crecimiento.

Desarrollo de anticuerpos

Como con todos los productos que contienen somatropina, un porcentaje pequeño de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no hay ningún efecto en el crecimiento. Se

debe realizar un análisis de los anticuerpos a la somatropina en cualquier paciente que no responda a la terapia.

Hipotiroidismo

La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, por tanto, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por tanto, se debe realizar una monitorización de la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo se debe monitorizar estrechamente la terapia sustitutiva estándar cuando se administra un tratamiento con somatropina.

Pacientes con diabetes mellitus

Debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, se debe monitorizar a los pacientes para detectar una intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, podría requerirse un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con productos que contienen somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben estar monitorizados estrechamente durante la terapia con somatropina. Zomacton debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad.

Pacientes con lesiones intracraneales

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados con frecuencia para conocer la progresión ó recurrencia de la enfermedad subyacente. En niños que han sobrevivido al cáncer, se ha notificado un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina tras su primera neoplasia. Los tumores intracraneales, en particular meningiomas, fueron los más frecuentes de estas neoplasias secundarias en pacientes tratados con radiación en la cabeza en su primera neoplasia.

Escoliosis

El tratamiento debe ser interrumpido cuando existe progresión ó recurrencia de la lesión.

En pacientes con enfermedades malignas previas se debe prestar especial atención a los signos y síntomas que indiquen una recaída.

Durante un rápido crecimiento puede tener lugar escoliosis en cualquier niño. Durante el tratamiento con somatropina se deberán monitorizar los signos de escoliosis.

Pacientes con alteraciones endocrinas

En los pacientes con alteraciones endocrinas puede desarrollarse con mayor frecuencia desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur. En caso de que el paciente en tratamiento con Zomacton empezara a desarrollar una cojera o dolor en rodilla o cadera, este acontecimiento deberá evaluarse por su médico.

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Pacientes que sufren complicaciones derivadas de una cirugía
 Los efectos del tratamiento con la hormona de crecimiento en la recuperación, se han estudiado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos gravemente enfermos que sufrían complicaciones derivadas de una cirugía cardiaca, cirugía abdominal, politraumatismo o fallo respiratorio agudo.

La mortalidad fue mayor (42% vs 19%) entre los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis 5,3 a 8 mg/día) en comparación con aquellos tratados con placebo. Basándonos en esta información, este tipo de pacientes no deberían ser tratados con hormona de crecimiento. Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento en pacientes gravemente enfermos, los beneficios sobre la continuación del tratamiento en esta situación, deben sopesarse frente a los riesgos potenciales.

Se ha estudiado la experiencia de tolerabilidad local a la administración de Zomacton 10 mg/ml con el dispositivo sin aguja ZomaJet Vision X antes de la autorización de comercialización en un estudio de 12 semanas incluyendo solo niños caucasianos.

Aunque raro, la pancreatitis deberá considerarse en niños tratados con somatropina, especialmente en aquellos que desarrollen dolor abdominal.

Reacciones adversas:

La administración subcutánea de hormona de crecimiento puede provocar una pérdida o ganancia de tejido adiposo al igual que hemorragia y hematoma puntual en el lugar de inyección.

	Muy frecuentes (=1/10)	Frecuentes (=1/100, <1/10)	Poco Frecuentes (=1/1.000, <1/100)	Raro (=1/10.000, <1/1.000)	Muy raros (<1/10.000)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas			Neoplasia maligna, neoplasia		(niños) leucemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia		
Trastornos del		Formación			

sistema inmunológico		de anticuerpos			
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	(adultos) Hiperglucemia moderada	(niños) Tolerancia de la glucosa modificada	Hipoglucemia, Hiperfosfatemia	Diabetes mellitus tipo II	
Trastornos psiquiátricos			Trastornos de personalidad		
Trastornos del sistema nervioso	(adultos) Dolor de cabeza (niños) parestesia	Dolor de cabeza, hipertensión, (adulto) insomnio	Somnolencia, nistagmo	Neuropatía, hipertensión intracranial, (niños) insomnio, (niños) parestesia	
Trastornos oculares			Edema de papila, diplopía		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo		
Trastornos cardíacos			Taquicardia, (adulto) hipertensión	(niños) Hipertensión	
Trastornos gastrointestinales			Vómitos, dolor abdominal, flatulencia, náusea	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Lipodistrofia, atrofia de la piel, dermatitis exfoliativa, urticaria, hirsutismo, hipertrofia de la piel		
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo	(adultos) Artralgia, (adultos) mialgia	(niños) Artralgia, (niños) mialgia, (adultos) rigidez en las extremidades	Atrofia muscular, dolor óseo, síndrome del túnel carpiano, (niños) rigidez en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria, hematuria, poliuria, frecuencia miccional/polaquiuria, anomalías urinarias		

Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Secreción genital, (adultos) ginecomastia		(niños) ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	(adultos) Edema, (adultos) edema periférico	(niños) Edema, (niños) edema periférico, reacciones en el lugar de inyección, astenia	Debilidad, atrofia en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, protuberancia en el lugar de inyección, hipertrofia		
Exploraciones complementarias				Pruebas de la función renal anormales	

Se ha reportado pancreatitis post-comercialización durante el tratamiento con GH (frecuencia desconocida)

Anticuerpos anti-somatropina: la proteína somatropina puede dar lugar a la formación de anticuerpos. Dependiendo del producto en cuestión, se han identificado estos anticuerpos en un porcentaje definido de la población tratada. Su capacidad de unión y sus valores son generalmente bajos, con ninguna consecuencia clínica. Sin embargo, se debe realizar análisis de detección de estos anticuerpos en caso de ausencia de respuesta al tratamiento con somatropina.

Leucemia: se han reportado casos (muy raros) de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento, alguno de ellos tratados con somatropina e incluidos en los registros de seguimiento post-comercialización. Sin embargo, no existe una evidencia de un mayor riesgo de leucemia sin factores de predisposición.

Se han reportado, en niños tratados con hormona de crecimiento, desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur ocurre más frecuentemente en casos de alteraciones endocrinas y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en caso de talla baja. Pero se desconoce si estas dos patologías son más frecuentes o no durante el tratamiento con somatropina. Una molestia, un dolor en la cadera y/o en la rodilla debe evocar su diagnóstico.

Otras reacciones adversas se pueden considerar como efecto de clase, como la hiperglucemia debido a la disminución en la sensibilidad a la insulina, el descenso

del nivel de tiroxina libre y el posible desarrollo de una hipertensión intracraneal benigna

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe la acción promotora del crecimiento de los productos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben recibir de forma ajustada su terapia sustitutiva con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitor sobre la hormona de crecimiento.

Altas dosis de andrógenos, estrógenos o esteroides anabolizantes pueden acelerar la maduración ósea y por lo tanto podrían reducir el aumento de talla final.

Debido a que somatropina puede provocar una resistencia a la insulina, debe ajustarse la dosis de insulina en pacientes diabéticos que reciban simultáneamente Zomacton.

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina podría incrementar el aclaramiento de compuestos que se metabolizan a través de los isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej. Esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporinas) puede estar especialmente aumentado, lo que conlleva a bajos niveles plasmáticos de estos compuestos. La significación clínica se desconoce.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Zomacton únicamente debe ser utilizado bajo la supervisión de un médico especialista, con experiencia en el diagnóstico de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.

La dosis de administración de Zomacton debe individualizarse para cada paciente.

La duración del tratamiento, generalmente un periodo de varios años, dependerá del beneficio terapéutico máximo alcanzado.

La administración subcutánea de hormonas de crecimiento puede causar la pérdida o el aumento de tejido adiposo en el lugar de la inyección. Por lo tanto se deben alternar los sitios de inyección.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Indica los folios 1583-1585

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017144300
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017144300

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica de inmunogenicidad.

En cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- Aclarar si la presentación del producto
- Etapa de desarrollo
- Etapa de proceso de fabricación de la sustancia activa y caracterización
- Etapa de proceso de fabricación del producto terminado (PT) y caracterización

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos, el interesado debe establecer un programa de pacientes de alto riesgo dada la naturaleza del principio activo.

3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.2.8.1. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 2017036103 / 2017139116
Fecha : 26/09/2017

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada vial por 4mL contiene 100mg de pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas (nsclc, por sus siglas en inglés), cuyos tumores expresan pd-l1, 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 aprobada para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Contraindicaciones: Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo.

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 administrar 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 siguiendo la disminución 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 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 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] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción 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 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 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.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome guillain-barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión 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.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Nuevas Moléculas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009777 emitido con base en el concepto del Acta No. 12 de 2017 numeral 3.1.9.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Información para prescribir versión 02-2017^a

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.9.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Información para prescribir versión 02-2017^a allegada mediante radicado número 2017139116 para el producto de la referencia.

3.2.8.2 TRESIBA® 100 Unidades/mL TRESIBA® 200 Unidades/mL

Expediente : 20059262 / 20063077
Radicado : 2017130593 / 2017130595
Fecha : 11/09/2017
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 100 Unidades de Insulina Degludec
Cada mL contiene 200 Unidades de Insulina Degludec

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones:

Advertencias y precauciones especiales de ushipoglucemia. la omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede llevar a

hipoglucemia. se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina. los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. Por la intensificación de la terapia insulínica) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y la fiebre, normalmente aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones, enfermedades hepáticas o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden necesitar cambios en la dosis de insulina. al igual que con otros productos de insulina basal, el efecto prolongado de tresiba® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. hiperglucemia. se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia severa. una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en los pacientes que necesitan insulina puede llevar a hiperglucemias y especialmente las infecciones pueden conducir a hiperglucemia, causando por lo tanto un aumento en los requerimientos de insulina. normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Incluyen sed, aumento en la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, resequead y enrojecimiento de la piel, resequead de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en la boca. En la diabetes mellitus tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente conducen a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal. cambio desde otros productos medicinales de insulina. el cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina debe ser hecho bajo supervisión médica y puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina. se han informado casos de insuficiencia cardíaca al usar tiazolidinedionas combinadas con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Es necesario recordar esto si se está considerando tratamiento combinando de tiazolidinedionas y tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe discontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos. trastorno ocular. la intensificación de la terapia insulínica con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. prevención de errores médicos. se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar mezclas accidentales entre las dos concentraciones de tresiba® al igual que de

otros productos de insulina. Los pacientes deben verificar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma pre-llenada. Por lo tanto, el requisito para que los pacientes se auto-inyecten es que puedan leer el contador de dosis de la pluma prellenada. Se debe instruir a los pacientes invidentes o con una visión deteriorada para que busquen siempre ayuda/asistencia de otra persona que tenga buena visión y que esté entrenada en el uso del dispositivo de insulina. anticuerpos contra la insulina. la administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia. Fertilidad, embarazo y lactancia embarazo. no existe experiencia clínica sobre el uso de tresiba® en mujeres embarazadas. los estudios en reproducción animal no han revelado ninguna diferencia entre insulina degludec y la insulina humana en relación con la embriotoxicidad y la teratogenicidad. en general, se recomienda el control intensificado de la glucosa en sangre y el monitoreo de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo de todo el embarazo y al considerar el embarazo. Los requerimientos de insulina normalmente disminuyen en el primer trimestre y aumentan gradualmente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente vuelven a los valores previos al embarazo. lactancia. no existe experiencia clínica con tresiba® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec fue excretada en la leche; la concentración en la leche fue menor que la del plasma. se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en el neonato/bebé amamantado. fertilidad. los estudios de reproducción animal con insulina degludec no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad. efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas habilidades son de especial importancia (p.ej. Al conducir un vehículo o manejar maquinaria). los pacientes deben ser advertidos para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre los signos de advertencia de hipoglucemia o que tienen periodos frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir bajo estas circunstancias. dosificación y grupo etario: posología: tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, de preferencia a la misma hora todos los días. la potencia de los análogos de la insulina, incluyendo insulina degludec, se expresa en unidades (u). Una (1) unidad (u) de insulina degludec corresponde a una unidad internacional (iu) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina o 1 unidad de insulina detemir. Fertilidad, 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 dosificación
- Inserto profesional para usuario y prescriptor basado en CCDS Versión 11

Nueva dosificación:

Tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, de preferencia a la misma hora todos los días.

La potencia de los análogos de la insulina, incluyendo insulina degludec, se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de insulina degludec corresponde a una unidad internacional (IU) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina o 1 unidad de insulina detemir.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Tresiba® se puede administrar sola o en combinación con cualquier medicamento antidiabético oral, agonistas de los receptores de GLP-1 y bolos de insulina.

En diabetes mellitus tipo 1, Tresiba® se debe combinar con insulina de corta/rápida acción para cubrir los requerimientos de insulina durante las comidas.

Tresiba® se debe dosificar de acuerdo con las necesidades de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico ajustando la dosis con base en el nivel de glucosa plasmática en ayunas.

Como ocurre con todos los productos de insulina, podría ser necesario el ajuste de la dosis si los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes.

Tresiba® 100 unidades/ml y Tresiba® 200 unidades/ml solución para inyección en pluma prellenada.

Tresiba® está disponible en dos concentraciones. En ambas, la dosis necesaria se selecciona en unidades, sin embargo, los incrementos de la dosis, difieren entre las dos concentraciones de Tresiba®.

- Con Tresiba® 100 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 1-80 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad.

- Con Tresiba® 200 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 2-160 unidades por inyección, en incrementos de 2 unidades. La dosis se proporciona en la mitad del volumen de los productos de insulina basal de 100 unidades/ml.

El contador de dosis muestra el número de unidades sin importar la concentración, y no se debe realizar ningún tipo de conversión de la dosis cuando se cambia un paciente a una nueva concentración.

Flexibilidad en el horario de la dosis

En ocasiones cuando no es posible administración a la misma hora del día, Tresiba® permite flexibilidad en el horario de la administración de la insulina (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad). Se debe asegurar que transcurran al menos 8 horas entre las inyecciones. No existe experiencia clínica respecto a la flexibilidad en el horario de administración de Tresiba en niños y adolescentes.

Para los pacientes que olvidan administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto se den cuenta de ello, se la administren y a continuación reanuden su programa de dosis habitual una vez al día.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada es de 10 unidades seguidas de los ajustes individuales de la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tresiba® debe ser utilizado una vez al día con la insulina a la hora de la comida y requiere posteriores ajustes individuales de la dosis.

Transferencia desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control glucémico durante la transferencia y en las semanas posteriores al cambio. Podría ser necesario el ajuste de las dosis y la hora de administración de la insulina de corta o rápida acción u otros tratamientos antidiabéticos concomitantes.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En pacientes con diabetes tipo 2 que están recibiendo un tratamiento una vez al día con insulina basal, bolo-basal, premezclas o mezclada por el paciente, el cambio de la insulina basal a Tresiba® puede realizarse unidad a unidad basándose en la dosis previa de insulina basal seguido por un ajuste individual de la dosis.

Se debe considerar la reducción del 20% de la dosis previa de insulina basal, seguida de ajustes individualizados de la dosis cuando:

- Se cambia de insulina basal dos veces al día a Tresiba®.
- Se cambia de insulina glargina (300 unidades/ml) a Tresiba®.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

En pacientes con diabetes tipo 1, se debe considerar la reducción del 20% de la dosis previa de insulina basal, o del componente basal del régimen de infusión subcutánea continua de insulina, ajustando luego la dosis de manera individualizada con base en la respuesta glucémica.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años de edad): Tresiba® puede ser utilizado en los pacientes adultos mayores. Se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de insulina de manera individual. Deterioro renal y hepático: Tresiba® puede ser utilizado en los pacientes con deterioro renal y hepático. Se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de insulina de manera individual.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tresiba® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles se detallan en Propiedades farmacocinéticas, pero no es posible hacer ninguna recomendación posológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nueva dosificación:

Tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, de preferencia a la misma hora todos los días.

La potencia de los análogos de la insulina, incluyendo insulina degludec, se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de insulina degludec corresponde a una unidad internacional (IU) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina o 1 unidad de insulina detemir.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Tresiba® se puede administrar sola o en combinación con cualquier medicamento antidiabético oral, agonistas de los receptores de GLP-1 y bolos de insulina.

En diabetes mellitus tipo 1, Tresiba® se debe combinar con insulina de corta/rápida acción para cubrir los requerimientos de insulina durante las comidas.

Tresiba® se debe dosificar de acuerdo con las necesidades de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico ajustando la dosis con base en el nivel de glucosa plasmática en ayunas.

Como ocurre con todos los productos de insulina, podría ser necesario el ajuste de la dosis si los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes.

Tresiba® 100 unidades/ml y Tresiba® 200 unidades/ml solución para inyección en pluma prellenada.

Tresiba® está disponible en dos concentraciones. En ambas, la dosis necesaria se selecciona en unidades, sin embargo, los incrementos de la dosis, difieren entre las dos concentraciones de Tresiba®.

- Con Tresiba® 100 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 1-80 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad.
- Con Tresiba® 200 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 2-160 unidades por inyección, en incrementos de 2 unidades. La dosis se proporciona en la mitad del volumen de los productos de insulina basal de 100 unidades/ml.

El contador de dosis muestra el número de unidades sin importar la concentración, y no se debe realizar ningún tipo de conversión de la dosis cuando se cambia un paciente a una nueva concentración.

Flexibilidad en el horario de la dosis

En ocasiones cuando no es posible administración a la misma hora del día, Tresiba® permite flexibilidad en el horario de la administración de la insulina. Se debe asegurar que transcurran al menos 8 horas entre las inyecciones. No existe experiencia clínica respecto a la flexibilidad en el horario de administración de Tresiba en niños y adolescentes.

Para los pacientes que olvidan administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto se den cuenta de ello, se la administren y a continuación reanuden su programa de dosis habitual una vez al día.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada es de 10 unidades seguidas de los ajustes individuales de la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tresiba® debe ser utilizado una vez al día con la insulina a la hora de la comida y requiere posteriores ajustes individuales de la dosis.

Transferencia desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control glucémico durante la transferencia y en las semanas posteriores al cambio. Podría ser necesario el ajuste de las dosis y la hora de administración de la insulina de corta o rápida acción u otros tratamientos antidiabéticos concomitantes.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En pacientes con diabetes tipo 2 que están recibiendo un tratamiento una vez al día con insulina basal, bolo-basal, premezclas o mezclada por el paciente, el cambio de la insulina basal a Tresiba® puede realizarse unidad a unidad basándose en la dosis previa de insulina basal seguido por un ajuste individual de la dosis.

Se debe considerar la reducción del 20% de la dosis previa de insulina basal, seguida de ajustes individualizados de la dosis cuando:

- Se cambia de insulina basal dos veces al día a Tresiba®.
- Se cambia de insulina glargina (300 unidades/ml) a Tresiba®.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

En pacientes con diabetes tipo 1, se debe considerar la reducción del 20% de la dosis previa de insulina basal, o del componente basal del régimen de infusión subcutánea continua de insulina, ajustando luego la dosis de manera individualizada con base en la respuesta glucémica.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años de edad): Tresiba® puede ser utilizado en los pacientes adultos mayores. Se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de insulina de manera individual. Deterioro renal y

hepático: Tresiba® puede ser utilizado en los pacientes con deterioro renal y hepático. Se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de insulina de manera individual.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tresiba® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles se detallan en Propiedades farmacocinéticas, pero no es posible hacer ninguna recomendación posológica

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto profesional para usuario y prescriptor ya que en lo referente a la información sobre los estudios clínicos (folios 62 y 93) se debe retirar la expresión: "Se confirmó la seguridad cardiovascular de Tresiba® en comparación con insulina glargina", que puede inducir a error (sugiriendo que es superior, lo cuál es inexacto), y en su lugar mencionar la conclusión procedente: "En pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo de eventos cardiovasculares, degludec fue no inferior a insulina glargina, en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores".

3.2.8.3 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 2017142823
Fecha : 03/10/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas (nsclc, por sus siglas en inglés), cuyos tumores expresan pd-L1, 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 aprobada para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo.

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 administrar 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 siguiendo la disminución 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 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 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] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción 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 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 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.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome guillain-barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión 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
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión 092017
- Información para prescribir versión 092017

Nueva dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas como Monoterapia.

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

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: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grado 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
		Para pacientes con

		endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis <u>inmuno-mediada</u>	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Keytruda, entonces Keytruda debe descontinuar permanentemente

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente,

incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.

- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas.

Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la

dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. 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 huesped (GVHD, por sus siglas en inglés) ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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:

Nueva dosificación:

General

Selección de Pacientes

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas:

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

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: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grado 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
		Para pacientes con

		endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis <u>inmuno-mediada</u>	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

*** Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Keytruda, entonces Keytruda debe discontinuarse permanentemente**

Preparación y administración:

- **Proteger de la luz. No congelar. No agitar.**
- **Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.**

- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas.

Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y

descontinuar 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 huesped (GVHD, por sus siglas en inglés) ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

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.

Adicionalmente, la Sala no acepta la indicación de cáncer urotelial ya que no allega estudios clínicos que la sustente y adicionalmente se encuentra en curso un trámite de solicitud de esta indicación.

Así mismo, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.2.9. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.2.9.1. INTRATECT® X 50 mL

Expediente : 19972381
Radicado : 2016150162 / 2017074184
Fecha : 26/05/2017
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas. (Contenido de inmunoglobulina a menor o igual a 2 mg, distribución de la subclase IGG: igg1 aprox 57%, IGG2 aprox 37%, IGG3 aprox 3%, IGG4 aprox 3%)

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: terapia de sustitución en: síndrome de inmunodeficiencia primaria como: -agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congenitas- inmunodeficiencia común variable- inmunodeficiencia combinada grave- síndrome de wiskott aldrich. 2. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

3. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: 1. Púrpura trombocitopénica idiopática (PTL) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas. 2. Síndrome de Guillain Barré. 3. Enfermedad de Kawasaki. Trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algunos de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IgA.

El interesado presenta ante la Sala Especializada Nuevas Moléculas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora Respuesta al Auto No. 2017004508 emitido con base en el concepto del Acta No. 02 de 2017 numeral 3.4.6., con el fin de continuar con la aprobación de la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Advertencias y precauciones especiales para el uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- infarto del miocardio,
- accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- embolia pulmonar y
- trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- edad avanzada,
- hipertensión,
- diabetes mellitus y
- una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- pacientes con hipovolemia severa,

- pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- insuficiencia renal preexistente,
- diabetes mellitus,
- hipovolemia,
- sobrepeso,
- medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Intratect® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Intratect® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Intratect®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Intratect. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacciones con otro medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, incluyendo pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardiaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardiaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.4.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acepta la justificación del interesado y por lo tanto se recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Contraindicaciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Advertencias y precauciones especiales para el uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- infarto del miocardio,
- accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- embolia pulmonar y
- trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- edad avanzada,
- hipertensión,
- diabetes mellitus y
- una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- pacientes con hipovolemia severa,
- pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- insuficiencia renal preexistente,
- diabetes mellitus,
- hipovolemia,
- sobrepeso,
- medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda

se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto

a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVlg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVlg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Intratect® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Intratect® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Intratect®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B

(HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Intratect. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacciones con otro medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, incluyendo pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardiaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardiaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

3.2.9.2. INTRATECT® X 100 mL

Expediente : 19972378
Radicado : 2016150165 / 2017074200
Fecha : 26/05/2017
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 50mg de proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas. (contenido de inmunoglobulina a menor o igual a 2 mg, distribución de la subclase IGG: IGG1 aprox 57%, igg2 aprox 37%, igg3 aprox 3%, igg4 aprox 3%)

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia en sustitución en: 1. Síndrome de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas - inmunodeficiencia común variable inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de wiskott aldrich 2. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. 3. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: 1. Púrpura trombocitopénica (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas. 2. Síndrome de guillain barré. 3. Enfermedad de kawasaki. Trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algunos de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y moléculas Biológicas de la Comisión Revisora respuesta al Auto

No. 2017002859 emitido con base en el concepto del Acta No. 02 de 2017 numeral 3.4.5., con el fin de continuar con la aprobación de modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IGA pueden desarrollar anticuerpos contra IGA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIG administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Advertencias y precauciones especiales para el uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IGA o deficiencias de IGA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIG alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIG requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIG
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IGA.

ivig no se indica en pacientes con deficiencia selectiva de IGA donde la deficiencia de IGA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIG y eventos tromboembólicos tales como

- Infarto del miocardio,
- Accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- Embolia pulmonar y
- Trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIG en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- Edad avanzada,
- Hipertensión,
- Diabetes mellitus y
- Una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- Pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- Pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- Pacientes con hipovolemia severa,
- Pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIG deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIG. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- Insuficiencia renal preexistente,

- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Sobrepeso,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- Edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIG. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIG con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIG que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIG deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIG.

La suspensión del tratamiento con IVIG ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIG. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de ivig de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIG pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIG debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIG deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo a, b, d puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (dat, ensayo de coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIG. En adición hiponatremia relacionada con productos ivig puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Intratect® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de creutzfeldt-jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, intratect® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de creutzfeldt-jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de creutzfeldt-jakob ha sido asociado con el uso de intratect®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis a y el parvovirus b19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis a o parvovirus b19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con intratect. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, incluyendo pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardíaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardíaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.4.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acepta la justificación del interesado y por lo tanto se recomienda recomendar aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IGA pueden desarrollar anticuerpos contra IGA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIG administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Advertencias y precauciones especiales para el uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IGA o deficiencias de IGA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIG alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían

monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIG requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIG
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IGA.

ivig no se indica en pacientes con deficiencia selectiva de IGA donde la deficiencia de IGA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIG y eventos tromboembólicos tales como

- Infarto del miocardio,
- Accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- Embolia pulmonar y
- Trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIG en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- Edad avanzada,
- Hipertensión,
- Diabetes mellitus y
- Una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- Pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- Pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- Pacientes con hipovolemia severa,
- Pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIG deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIG. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- Insuficiencia renal preexistente,
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Sobrepeso,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- Edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIG. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIG con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIG que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIG deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIG.

La suspensión del tratamiento con IVIG ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIG. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de ivig de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIG pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIG debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIG deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo a, b, d puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (dat, ensayo de coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIG. En adición hiponatremia relacionada con productos ivig puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor

incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Intratect® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de creutzfeldt-jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, intratect® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de creutzfeldt-jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de creutzfeldt-jakob ha sido asociado con el uso de intratect®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis a y el parvovirus b19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis a o parvovirus b19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con intratect. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, incluyendo pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardiaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardiaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

3.2.9.3. PENTAGLOBIN® 10 mL

Expediente : 43787
Radicado : 2016150167 / 2017074167
Fecha : 26/05/2017
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 50mg de proteína de plasma humano: Inmunoglobulinas Humanas 95% + 38mg de Inmunoglobulina G (IGG) + 6mg de Inmunoglobulina M (IGM) + 6mg de Inmunoglobulina A (IGA)

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes. Terapia coadyuvante en infecciones bacterianas severas asociadas a antibioticoterapia, en adultos, niños y neonatos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, debe evitarse su administración durante el embarazo y la lactancia a menos que sea esencial hacerlo. No aplicar vacunas de virus vivos hasta después de tres meses de administrada la inmunoglobulina

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Moléculas Biológicas de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2016150167 emitido de acuerdo al concepto del Acta No. 02 de 2017 numeral 3.4.4., con el fin de continuar con la aprobación de la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia.

Nuevas contraindicaciones:

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado

que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),

- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- infarto del miocardio,
- accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- embolia pulmonar y
- trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- edad avanzada,
- hipertensión,
- diabetes mellitus y
- una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- pacientes con hipovolemia severa,
- pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- insuficiencia renal preexistente,
- diabetes mellitus,
- hipovolemia,
- sobrepeso,
- medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor

incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Pentaglobin® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Pentaglobin® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Pentaglobin®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Pentaglobin a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Pentaglobin. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de fluidos e híper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, que incluye pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardíaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardíaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e híper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.4.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acepta la justificación del interesado y por lo tanto se recomienda recomendar aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nuevas contraindicaciones:

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- infarto del miocardio,
- accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- embolia pulmonar y
- trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- edad avanzada,
- hipertensión,
- diabetes mellitus y
- una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- pacientes con hipovolemia severa,
- pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- insuficiencia renal preexistente,
- diabetes mellitus,
- hipovolemia,
- sobrepeso,
- medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de

eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Pentaglobin® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Pentaglobin® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Pentaglobin®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Pentaglobin a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Pentaglobin. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después

de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de fluidos e híper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, que incluye pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardíaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardíaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e híper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

3.2.9.4. PENTAGLOBIN * 50 mL

Expediente : 43789
Radicado : 2016150169 / 2017074168
Fecha : 26/05/2017
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada mL contiene 50mg de proteína de plasma humano de la cual Inmunoglobulina por lo menos 95% + 38mg de Inmunoglobulina G (IGG) + 6mg de Inmunoglobulina M (IGM) + 6mg de Inmunoglobulina A (IGA)

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Debe evitarse su administración durante el embarazo y la lactancia a menos que sea esencial hacerlo. No aplicar vacunas de virus vivos hasta después de tres meses de administrada la inmunoglobulina.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Molécula Nuevas, Nuevas Indicaciones y Moléculas Biológicas respuesta al Auto No. 2017002862 emitido con base en el concepto del Acta No. 02 de 2017 numeral 3.4.8., con el fin de continuar con la aprobación de la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias

Contraindicaciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Advertencias especiales y precauciones de uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria

subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- infarto del miocardio,
- accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- embolia pulmonar y
- trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- edad avanzada,
- hipertensión,
- diabetes mellitus y
- una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- pacientes con hipovolemia severa,
- pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- insuficiencia renal preexistente,
- diabetes mellitus,
- hipovolemia,
- sobrepeso,
- medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de

Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Pentaglobin® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Pentaglobin® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Pentaglobin®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Pentaglobin a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Pentaglobin. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses

antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de fluidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, que incluye pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardíaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardíaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.4.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acepta la justificación del interesado y por lo tanto se recomienda recomendar aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias

Contraindicaciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través

de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Advertencias especiales y precauciones de uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- infarto del miocardio,
- accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),

- embolia pulmonar y
- trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- edad avanzada,
- hipertensión,
- diabetes mellitus y
- una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- pacientes con hipovolemia severa,
- pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- insuficiencia renal preexistente,
- diabetes mellitus,
- hipovolemia,
- sobrepeso,
- medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una

participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Pentaglobin® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Pentaglobin® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Pentaglobin®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B

(HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Pentaglobin a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Pentaglobin. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de fluidos e híper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, que incluye pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardiaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardiaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e híper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

3.2.9.5. PENTAGLOBIN® 100 mL

Expediente : 43790
Radicado : 2016150159/ 2017074164
Fecha : 26/05/2017
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada mL contiene 50mg de Proteína de plasma humano: inmunoglobulinas humanas 95% + 38mg de Inmunoglobulina G (IGG) + 6mg de Inmunoglobulina M (IGM) + 6mg de Inmunoglobulina A (IGA)

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes. Terapia coadyuvante en infecciones bacterianas severas asociadas a antibioticoterapia, en adultos, niños y neonatos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, debe evitarse la administración durante el embarazo y la lactancia a menos que sea esencial hacerlo. No aplicar vacunas de virus vivos hasta después de tres (3) meses de administrada la inmunoglobulina.

El interesado presenta ante la Sala Especializada Nuevas Moléculas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017002858 emitido con base en el concepto del Acta No. 02 de 2017 numeral 3.4.7., con el fin de continuar con la aprobación de la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Advertencias especiales y precauciones de uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión

- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- Infarto del miocardio,
- Accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- Embolia pulmonar y
- Trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- Edad avanzada,
- Hipertensión,
- Diabetes mellitus y
- Una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- Pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- Pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- Pacientes con hipovolemia severa,
- Pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- Insuficiencia renal preexistente,
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Sobrepeso,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- Edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación

desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Pentaglobin® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Pentaglobin® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Pentaglobin®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Pentaglobin a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Pentaglobin. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de fluidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, que incluye pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardiaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardíaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e híper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.4.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acepta la justificación del interesado y por lo tanto se recomienda recomendar aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Advertencias especiales y precauciones de uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- Infarto del miocardio,
- Accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- Embolia pulmonar y
- Trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- Edad avanzada,
- Hipertensión,
- Diabetes mellitus y
- Una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- Pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- Pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- Pacientes con hipovolemia severa,

- Pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- Insuficiencia renal preexistente,
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Sobrepeso,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- Edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de

células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de

pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Pentaglobin® se hace 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, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Pentaglobin® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Pentaglobin®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Pentaglobin a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Pentaglobin. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de fluidos e híper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, que incluye pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardiaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardiaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e híper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

3.2.9.6 MENACTRA®

Expediente : 20012256
Radicado : 2016140120/2017046449
Fecha : 04/04/2017
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada vial con una dosis de 0,5 mL contiene: polisacárido meningocócico conjugado con toxoide diftérico serogrupos A, C, Y y W135 cada uno de 4 µg, Proteína de toxoide diftérico 48 µg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Menactra[®], la vacuna antimeningocócica polisacárida para serogrupos A, C, Y y W-135 conjugada con toxoide diftérico está indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135 de *Neisseria meningitidis*. Menactra está aprobada para ser usada en personas de 9 meses a 55 años de edad. La vacuna Menactra no está indicada para la prevención de la meningitis causada por otros microorganismos o para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por el serogrupo B de *N meningitidis*.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad: Reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) luego de una dosis previa de una vacuna antimeningocócica que contiene la proteína CRM197, toxoide diftérico o polisacáridos capsulares, o a cualquier componente de la vacuna Menactra.

Síndrome de Guillain-Barré: Tener antecedentes conocidos del síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una contraindicación para la administración de la vacuna. Enfermedad aguda o febril: Debe postergarse la vacunación en caso de padecer una enfermedad aguda o febril. No obstante, una enfermedad leve con o sin fiebre, como una infección leve de las vías respiratorias superiores, generalmente no es motivo para postergar la vacunación.

Precauciones y Advertencias:

Síndrome de Guillain-Barré: Se informó la presencia del SGB en una relación temporal luego de la administración de la vacuna Menactra. Una evaluación temprana de los eventos adversos posteriores a la comercialización sugirió una posibilidad de que se produzca un mayor riesgo de padecer el SGB luego de la vacunación con Menactra. Sin embargo, en un estudio reciente de control de casos localizados y de cohorte, retrospectivo y multicéntrico, en el que participaban más de 12 millones de adolescentes, de los cuales 1,4 millones recibieron la vacuna Menactra, no se descubrió ninguna evidencia de un mayor riesgo de padecer el SGB en relación con el uso de la vacuna Menactra. No obstante, las personas con un diagnóstico previo de SGB no deben recibir la vacuna Menactra. Prevención y control de las reacciones alérgicas provocadas por la vacuna: Antes de la administración, el proveedor de atención médica debe revisar el historial de vacunación para detectar una posible sensibilidad a la

vacuna y reacciones adversas relacionadas con la vacunación anterior para poder evaluar los riesgos y beneficios. La epinefrina y otros agentes adecuados que se utilizan para controlar las reacciones alérgicas urgentes deben estar disponibles de forma inmediata en caso de que ocurra una reacción anafiláctica aguda. Trombocitopenia o trastornos hemorrágicos: No se ha evaluado la vacuna Menactra en personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos. Al igual que con cualquier otra vacuna que se administra por vía intramuscular, debe evaluarse la relación entre los riesgos y beneficios de la vacuna para personas con riesgo de padecer una hemorragia luego de la inyección intramuscular. Alteración de la inmunocompetencia: Las personas inmunodeprimidas, incluidas las personas que reciben tratamiento inmunodepresor, pueden tener una menor respuesta inmunológica a la vacuna Menactra. Limitaciones de la eficacia de la vacuna: Es posible que la vacuna Menactra no proteja a todos los receptores contra los serogrupos de la vacuna.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Nuevas Moléculas, Nuevas Indicaciones y medicamentos biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017001440 con el fin de continuar con la aprobación de la los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones
- Modificación de Dosificación y grupo etario
- Resumen de características de producto – Inserto-IPP control de cambios
- Resumen de características de producto – IPP versión 12/2015
- Inserto Versión 12/2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:
Nuevas Contraindicaciones:

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Reacción alérgica severa (p. ej., anafilaxia) luego de una dosis previa de vacunas que contengan polisacáridos capsulares meningocócicos, toxoide diftérico o proteína CRM197, o a cualquier componente de Menactra.

- **Enfermedad aguda o febril**

Debe postergarse la vacunación en caso de padecer una enfermedad febril o aguda que sea moderada o severa. No obstante, una enfermedad leve con o

sin fiebre, como una infección leve de las vías respiratorias superiores, generalmente no es motivo para postergar la vacunación.

Nuevas Advertencias y precauciones:

Síndrome de Guillain-Barré

Las personas a quienes se les diagnosticó previamente el síndrome de Guillain-Barré (SGB) pueden tener un riesgo mayor de SGB después de recibir la vacuna Menactra. Para decidir administrar la vacuna Menactra, deben tenerse en cuenta los posibles riesgos y beneficios.

El SGB se ha reportado en una relación temporal luego de la administración de la vacuna Menactra. El riesgo de SGB después de la vacuna Menactra se evaluó en un estudio retrospectivo de cohorte post-comercialización.

Prevención y control de las reacciones alérgicas provocadas por la vacuna
Antes de la administración, el proveedor de atención médica debe revisar el historial de vacunación para detectar una posible sensibilidad a la vacuna y reacciones adversas relacionadas con la vacunación anterior para poder evaluar los riesgos y beneficios. La epinefrina y otros agentes adecuados que se utilizan para controlar las reacciones alérgicas urgentes deben estar disponibles de forma inmediata en caso de que ocurra una reacción anafiláctica aguda.

Trombocitopenia o trastornos hemorrágicos

No se ha evaluado la vacuna Menactra en personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos. Al igual que con cualquier otra vacuna que se administra por vía intramuscular, debe evaluarse la relación entre los riesgos y beneficios de la vacuna para personas con riesgo de padecer una hemorragia luego de la inyección intramuscular.

Alteración de la inmunocompetencia

Las personas inmunodeprimidas, incluidas las personas que reciben tratamiento inmunosupresor, pueden tener una menor respuesta inmunológica a la vacuna Menactra.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Es posible que la vacuna Menactra no proteja a todos los receptores.

Síncope

Se ha informado del síncope (el desmayo) después de la vacunación con la vacuna Menactra. Los procedimientos deben estar en el lugar para evitar la lesión por la caída y para controlar las reacciones sincopales.

Nueva Dosificación y Grupo Etario:

Preparación para la administración

La vacuna Menactra es una solución transparente a ligeramente turbia. Los medicamentos parenterales deben ser revisados de forma visual para verificar la presencia de partículas y la decoloración antes de su administración, cuando la solución o el recipiente lo permitan. Si se da algunas de estas condiciones, no debe administrarse la vacuna.

Retire la dosis de 0,5 ml de la vacuna del vial de dosis única usando una aguja y una jeringa estériles.

Dosis y esquema de vacunación

La vacuna Menactra se administra como dosis única de 0,5 ml mediante inyección intramuscular, preferentemente en la región del deltoides o en la región anterolateral del muslo, según la edad y la masa muscular del individuo.

No administre este producto por vía intravenosa o subcutánea.

Vacunación primaria:

En niños de 9 a 23 meses de edad, la vacuna Menactra se administra en una serie de 2 dosis con un intervalo de al menos tres meses entre cada dosis.

Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una sola dosis de la vacuna Menactra.

Vacunación de refuerzo:

Una dosis única de refuerzo puede ser administrada a personas de 15 a 55 años de edad en riesgo continuo de enfermedad meningocócica, si han transcurrido al menos 4 años desde la dosis anterior.

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento y, por lo tanto, recomienda aprobar el Inserto versión 12/2015 y el Resumen de características de producto - IPP versión 12/2015, para el producto de la referencia.

3.2.9.7 ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE 2000UI/mL

Expediente : 19968466 / 20047839
Radicado : 2017018064 / 2017018061/2017133823/2017133824
Fecha : 15/09/2017
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.

Composición:

- Cada vial por 1mL contiene 4000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante Tipo Alfa
- Cada vial por 1mL contiene 2000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante Tipo Alfa

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de estados originados en la deficiencia relativa o absoluta de eritropoyetina sérica tales como: tratamiento de la anemia asociada con falla renal crónica, en pacientes pediátricos y adultos en hemodiálisis y en diálisis peritoneal. Tratamiento de anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos, con insuficiencia renal en pacientes adultos todavía no sometidos a diálisis. Tratamiento de la anemia y reducción de la transfusión en pacientes adultos con cáncer (que tengan neoplasias no mieloides) recibiendo o no recibiendo quimioterapia. tratamiento de la anemia en pacientes adultos HIV infectados sintomáticos, tratados con AZT y que tienen niveles endógenos de eritropoyetina £500mu/ml. para facilitar la extracción sanguínea autóloga dentro de un programa de donación previa y para disminuir el riesgo de transfusiones de sangre alógena en pacientes con valores de hematocrito de 33-39%, a quienes se les ha programado una cirugía mayor y se espera requieran más sangre de la que pueda ser obtenida por técnicas de extracción autóloga en ausencia de epoetin alfa. En pacientes adultos que padecen de anemia leve o moderada (hemoglobina >10 y =13g/dl, 6.2 – 8.1mmol/l, sin deficiencia de hierro), a quienes se les ha programado una cirugía, con una expectativa de pérdida de sangre moderada (2-4 unidades de bien 900 a 1800ml), para reducir la necesidad de transfusiones de sangre alógena y facilitar la recuperación eritropoyética.

Contraindicaciones:

- Pacientes que han desarrollado anticuerpos mediados por aplasia pura de glóbulos rojos después de un tratamiento con alguna eritropoyetina no deberán recibir epoetin alfa o alguna otra eritropoyetina.
- Hipertensión no controlada.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes. todas las contraindicaciones asociadas con programas de pre-donación de sangre autóloga se deberán observar en pacientes que están suplementados con eprex.
- El uso de epoetin alfa en pacientes programados en cirugías ortopédicas electivas y que no participan en un programa de transfusión autóloga predepositada, está contraindicado para aquellos pacientes que presenten enfermedad coronaria severa, arterial periférica, enfermedad vascular cerebral o carótida, incluyendo pacientes con reciente infarto del miocardio o accidente cerebrovascular.
- Pacientes en cirugía que por alguna razón no han recibido adecuado tratamiento antitrombótico.

El interesado presenta ante la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009168 con base en el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2017 numeral 3.13.2., con el fin de continuar con la aprobación sobre el Inserto versión 02 Septiembre 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 11 de 2017, numeral 3.13.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 02 Septiembre 2017 para los productos de la referencia.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. KANUMA 2 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION.

Radicado : 17054938
Fecha : 22/05/2017
Interesado : Alexion Pharma Colombia SAS

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Diciembre de 2017 al interesado Alexion Pharma Colombia SAS. con el fin de escuchar los argumentos en razón del Producto Kanuma (sebelipasa alfa)

**3.3.2. STRENSIQ 40 mg/mL SOLUCION INYECTABLE.
STRENSIQ 100 mg/mL SOLUCION INYECTABLE.**

Radicado : 17057292
Fecha : 26/05/2017
Interesado : Alexion Pharma Colombia SAS

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Diciembre de 2017 al interesado Alexion Pharma Colombia SAS. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Strensiq (asfotasa alfa)

Siendo las 16:00 del día 14 de Diciembre de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL**Miembro SEMNNIMB**

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**Miembro SEMNNIMB**

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO**Miembro SEMNNIMB**

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES**Miembro SEMNNIMB**

ROSANA RAMIREZ PEDREROS**Miembro SEMNNIMB**

LAURA PINEDA VELANDIA**Miembro SEMNNIMB**

MAYRA ALEJANDRA GOMEZ LEAL**Miembro SEMNNIMB**

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB